

BEST AVAILABLE COPY
PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **09-067271**(43)Date of publication of application : **11.03.1997**

(51)Int.CI.

**A61K 45/06
A61K 31/44
A61K 31/64
A61K 31/70**

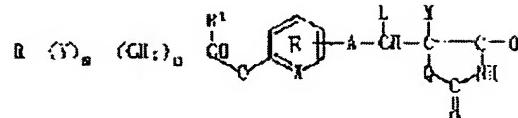
(21)Application number : **08-156725**(71)Applicant : **TAKEDA CHEM IND LTD**(22)Date of filing : **18.06.1996**(72)Inventor : **IKEDA HITOSHI
SODA TAKASHI
ODAKA HIROYUKI**

(30)Priority

Priority number : **07153500** Priority date : **20.06.1995** Priority country : **JP****(54) MEDICINE****(57)Abstract:**

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a medicine, comprising an insulin sensitivity enhancer and a specific preventing and therapeutic agent for diabetes other than the enhancer, excellent in hypoglycemic actions, hardly causing adverse effects even when administered for a long period and effective in preventing and treating the diabetes and complications thereof.

SOLUTION: This medicine is obtained by combining (A) an insulin sensitivity enhancer with (B) at least one of an inhibitor of α -glucosidases or aldose reductases, a biguanide agent, a statin-based compound, an inhibitor of squalene synthesis, a fibrate-based compound, an LDL catabolism accelerator and an inhibitor of angiotensin converting enzymes. For example, compounds of the formula [R is a hydrocarbon or a heterocyclic group; Y is CO, CH(OH), etc.; (m) is 0 or 1; (n) is 0-2; X is CH or N; A is a direct bond or a 1-7C bivalent aliphatic hydrocarbon; Q is O or S; R1 is H or an alkyl; L and M are each H or may together form a direct bond] is used as the ingredient (A). In the compounds, pioglitagone is preferred. Voglibose which is an inhibitor of α -glucosidases is preferred as the ingredient (B).

**LEGAL STATUS**[Date of request for examination] **26.12.1997**[Date of sending the examiner's decision of rejection] **15.02.2000**

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] **3148973**[Date of registration] **19.01.2001**

[Number of appeal against examiner's decision of rejection] 2000-05798

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection] 16.03.2000

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

BEST AVAILABLE COPY

* NOTICES *

JPO and NCIPPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

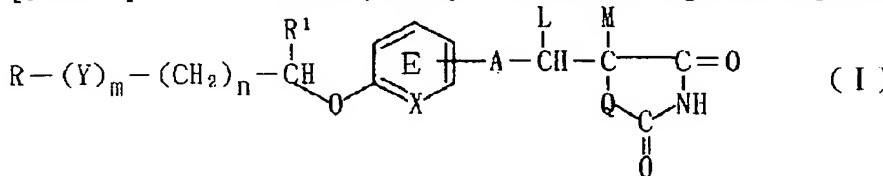
1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. *** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] The remedy of an insulin susceptibility enhancement agent, an alpha-glucosidase inhibitor and an aldose reductase inhibitor, biguanide, a SUTACHIN system compound, a squalene composition inhibitor, a FIBURATO system compound, an LDL catabolism accelerator, and angiotensin conversion enzyme inhibitor which comes to combine a kind at least.

[Claim 2] An insulin susceptibility enhancement agent is a general formula [** 1].



Hydrocarbon or heterocycle radical; Y by which R may be permuted among [type, respectively -CO-, -CH(OH)- or -NR3- (however, R3 shows the alkyl group which may be permuted.) radical] shown — as for CH or N; A, an oxygen atom or sulfur atom; R1 show [0 or 1;n] a hydrogen atom or an alkyl group for 0, 1, or 2; X, respectively, as for divalent aliphatic hydrocarbon radical; Q of a joint hand or carbon numbers 1-7. Ring E may have further 1-4 substituents, it may combine with R1 and this substituent may form the ring. A hydrogen atom may be shown, or it may combine with each other, and L and M may form the joint hand, respectively.] The remedy according to claim 1 which is the compound come out of and shown, or its salt which can be permitted in pharmacology.

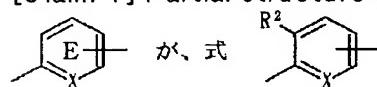
[Claim 3] The remedy according to claim 2 which is the heterocycle radical by which R may be permuted.

[Claim 4] The remedy according to claim 2 whose m is 0.

[Claim 5] The remedy according to claim 2 whose X is CH.

[Claim 6] The remedy according to claim 2 whose R1 is a hydrogen atom.

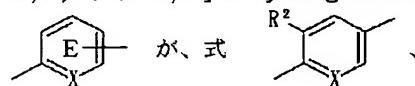
[Claim 7] Partial structure expression [** 2]



R2 shows among [type a hydrogen atom, an alkyl group, the hydroxyl that may be permuted, a halogen atom, the acyl group which may be permuted, a nitro group, or the amino group which may be permuted.] The remedy of ***** claim 2 publication.

[Claim 8] The remedy according to claim 2 L and whose M are hydrogen atoms.

[Claim 9] For CH; A, a joint hand or -(CH2)2-R1 are [pyridyl, oxazolyl or thiazolyl radical] which may have 1 as which R is chosen from one to C3 alkyl, a furil, thieryl, phenyl, and naphthyl thru/or three substituents / 0;n / 0 or 1;X] a hydrogen atom; partial structure expression [** 3].



R2 [and] — hydrogen atom or C1-4 alkoxy-group; — the remedy according to claim 2 L and whose M are hydrogen atoms.

[Claim 10] The remedy according to claim 2 whose compound shown by the general formula (I) is pioglitazone.

[Claim 11] The remedy according to claim 1 which comes to combine an insulin susceptibility enhancement agent and an alpha-glucosidase inhibitor.

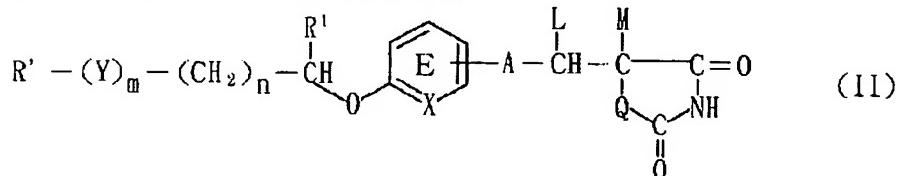
[Claim 12] The remedy according to claim 11 whose alpha-glucosidase inhibitor is voglibose.

TEST AVAILABLE COPY

[Claim 13] The remedy according to claim 11 whose insulin susceptibility enhancement agent is pioglitazone and whose alpha-glucosidase inhibitor is voglibose.

[Claim 14] The remedy according to claim 1 which are diabetes-mellitus prevention and a remedy.

[Claim 15] General formula [** 4]



Hydrocarbon or heterocycle radical; Y by which R' may be permuted among [type, respectively -CO-, -CH(OH)- or -NR3- (however, R3 shows the alkyl group which may be permuted.) radical] m shown — as for CH or N; A, an oxygen atom or sulfur atom; R1 show [0 or 1; n] a hydrogen atom or an alkyl group for 0, 1, or 2X, respectively, as for divalent aliphatic hydrocarbon radical; Q of a joint hand or carbon numbers 1-7. Ring E may have further 1-4 substituents, it may combine with R1 and this substituent may form the ring. A hydrogen atom may be shown, or it may combine with each other, and L and M may form the joint hand, respectively. However, m and n of R' are not benzo pyranyl radicals, when joint hand; Q does not have [hydrogen atom; and Ring E] sulfur atom; R1 and L and M do not have [0; X / CH; A] a substituent further.] The remedy which comes out and comes to combine the compound shown or its salt which can be permitted in pharmacology, and an insulin secretion accelerator and/or insulin preparation.

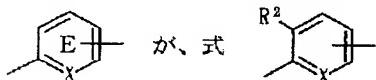
[Claim 16] The remedy according to claim 15 which is the heterocycle radical by which R' may be permuted.

[Claim 17] The remedy according to claim 15 whose m is 0.

[Claim 18] The remedy according to claim 15 whose X is CH.

[Claim 19] The remedy according to claim 15 whose R1 is a hydrogen atom.

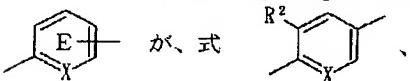
[Claim 20] Partial structure expression [** 5]



R2 shows among [type a hydrogen atom, an alkyl group, the hydroxyl that may be permuted, a halogen atom, the acyl group which may be permuted, a nitro group, or the amino group which may be permuted.] The remedy of ***** claim 15 publication.

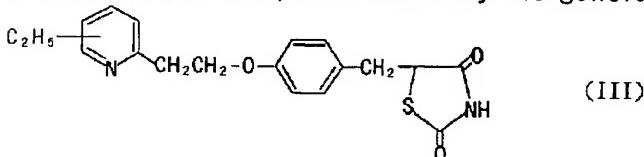
[Claim 21] The remedy according to claim 15 L and whose M are hydrogen atoms.

[Claim 22] For CH; A, a joint hand or -(CH2)2-R1 are [pyridyl, oxazolyl or thiazolyl radical] m which may have 1 as which R' is chosen from one to C3 alkyl, a furil, thieryl, phenyl, and naphthyl thru/or three substituents / 0; n / 0 or 1; X] a hydrogen atom; partial structure expression [** 6].



R2 [and] — hydrogen atom or C1-4 alkoxy-group; — the remedy according to claim 15 L and whose M are hydrogen atoms.

[Claim 23] The compound shown by the general formula (II) is a general formula [** 7].



The remedy according to claim 15 which is the compound come out of and shown.

[Claim 24] The remedy according to claim 15 whose compound shown by the general formula (II) is pioglitazone.

[Claim 25] The remedy according to claim 15 whose insulin secretion accelerator is glibenclamide.

[Claim 26] The remedy according to claim 15 whose compound shown by the general formula (II) is pioglitazone and whose insulin secretion accelerator is glibenclamide.

[Claim 27] The remedy according to claim 15 which are diabetes-mellitus prevention and a remedy.

[Translation done.]

BEST AVAILABLE COPY*** NOTICES ***

JPO and NCIPI are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION**[Detailed Description of the Invention]****[0001]**

[Field of the Invention] This invention relates to the remedy which comes to combine an insulin susceptibility enhancement agent, and other diabetes-mellitus prevention and remedies which have the other action mechanism.

[0002]

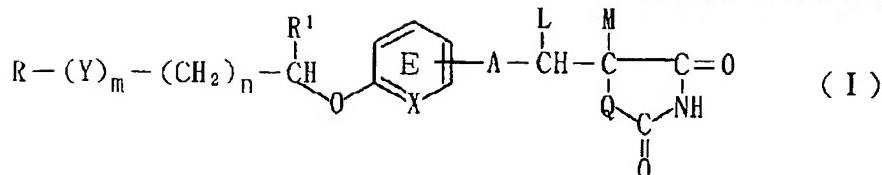
[Description of the Prior Art] As a result of a breakthrough of diabetic symptoms progressing and furthering development of the drug corresponding to it in recent years, the drug which had a new action mechanism one after another has appeared in a clinical field. Especially, an insulin susceptibility enhancement agent is called operation to which an insulin operation normalizes the function of an acceptor in which the failure is received, i.e., an insulin resistance releasing agent, and is being brought into the limelight. As this insulin susceptibility enhancement agent, the outstanding insulin susceptibility enhancement agent represented by pioglitazone is developed [Fujita et al., Diabetes, vol.32,804-810 (1983), JP,55-22636,A (EP-A 8203), and JP,61-267580,A (EP-A 193256)]. By returning the function of an insulin receptor in which the failure is received, pioglitazone normalizes the intracellular localization of sugar transporter, or normalizes lipid metabolism related enzyme systems, such as an enzyme system which takes the lead in saccharometabolism, such as glucokinase, or lipoprotein lipase. Consequently, glucose tolerance is not only improved, but insulin resistance is canceled and neutral fat and free fatty acid fall. The operation of this pioglitazone is comparatively gradual and very effective in the patient considered for there to be almost no side effect also in chronic administration, and for the insulin resistance accompanied by obesity to be strong. Moreover, there is a report which used together CS-045, thiazolidine derivative or permutation thiazolidine derivative which is an insulin susceptibility enhancement agent, and an insulin (JP,4-66579,A, JP,4-69383,A, JP,5-202042,A). However, it is not known about the remedy which has a specific combination of this invention.

[0003]

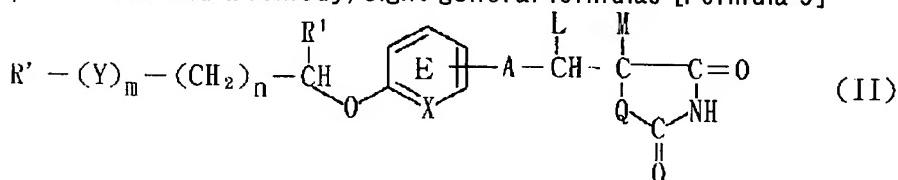
[Problem(s) to be Solved by the Invention] Diabetes mellitus is a chronic disease, and the symptoms are complicated and follow disorder of lipid metabolism and the abnormalities in the circulatory system on a sugar metabolic error and coincidence. Consequently, condition of disease reaches an advanced stage with various complication in many cases. Therefore, although it is necessary to choose the drugs which fitted most the symptom at that time of each patient, in the activity by independent [of each drugs], sufficient effectiveness may not be acquired depending on a symptom, and there are various problems, such as buildup of a dose and a manifestation of the side effect by protraction of administration, and the selection is difficult in a clinical field in many cases.

[0004]

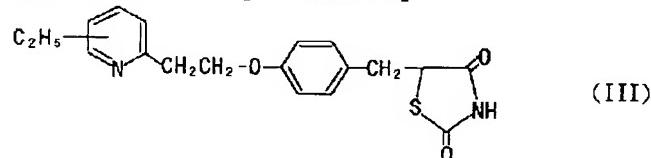
[Means for Solving the Problem] As a result of a side effect's repeating research wholeheartedly few also in the chronic administration of a drug in view of the above-mentioned situation about diabetes-mellitus prevention and a remedy effective for many diabetics, this invention persons used the insulin susceptibility enhancement agent as the indispensable component, found out that the object was attained by combining other diabetes-mellitus prevention and remedies which have the still more nearly other action mechanism, and completed this invention. That is, for this invention, the remedy of 1 insulin susceptibility enhancement agent, an alpha-glucosidase inhibitor and an aldose reductase inhibitor, biguanide, a SUTACHIN system compound, a squalene composition inhibitor, a FIBURATO system compound, an LDL catabolism accelerator, and angiotensin conversion enzyme inhibitor which comes to combine a kind at least, and 2 insulin susceptibility enhancement agent are a general formula. [Formula 8]



Hydrocarbon or heterocycle radical; Y by which R may be permuted among [type, respectively -CO- , -CH(OH)- or -NR_3 – (however, R3 shows the alkyl group which may be permuted.) radical] m shown — as for CH or N; A, an oxygen atom or sulfur atom; R1 show [0 or 1] a hydrogen atom or an alkyl group for 0, 1, or 2; X, respectively, as for divalent aliphatic hydrocarbon radical; Q of a joint hand or carbon numbers 1–7. Ring E may have further 1–4 substituents, it may combine with R1 and this substituent may form the ring. A hydrogen atom may be shown, or it may combine with each other, and L and M may form the joint hand, respectively.] The remedy of one above-mentioned publication which is the compound come out of and shown, or its salt which can be permitted in pharmacology, 3) The remedy of two above-mentioned publication whose compound shown by the general formula (I) is pioglitazone, 4) The remedy of one above-mentioned publication which comes to combine an insulin susceptibility enhancement agent and an alpha-glucosidase inhibitor, 5) The remedy of four above-mentioned publication the remedy of four above-mentioned publication whose alpha-glucosidase inhibitor is voglibose, and whose 6 insulin susceptibility enhancement agent are pioglitazone and whose alpha-glucosidase inhibitor is voglibose, the remedy of one above-mentioned publication which is 7 diabetes-mellitus prevention and a remedy, eight general formulas [Formula 9]



Hydrocarbon or heterocycle radical; Y by which R' may be permuted among [type, respectively -CO- , -CH(OH)- or -NR_3 – (however, R3 shows the alkyl group which may be permuted.) radical] m shown — as for CH or N; A, an oxygen atom or sulfur atom; R1 show [0 or 1] a hydrogen atom or an alkyl group for 0, 1, or 2; X, respectively, as for divalent aliphatic hydrocarbon radical; Q of a joint hand or carbon numbers 1–7. Ring E may have further 1–4 substituents, it may combine with R1 and this substituent may form the ring. A hydrogen atom may be shown, or it may combine with each other, and L and M may form the joint hand, respectively. However, m and n of R' are not benzo pyranyl radicals, when joint hand; Q does not have [hydrogen atom; and Ring E] sulfur atom; R1 and L and M do not have [0; X / CH; A] a substituent further.] The remedy which comes out and comes to combine the compound shown or its salt which can be permitted in pharmacology, and an insulin secretion accelerator and/or insulin preparation, and the compound shown by nine general formulas (II) are a general formula. [Formula 10]



It comes out, and the remedy of eight above-mentioned publication which is the compound shown, the remedy of eight above-mentioned publication whose compound shown by ten general formulas (II) is pioglitazone, the remedy of eight above-mentioned publication whose 11 insulin secretion accelerator is glibenclamide, and the compound expressed with 12 general formulas (II) are pioglitazone, and it is related to the remedy of eight above-mentioned publication whose insulin secretion accelerator is glibenclamide, and the remedy of eight above-mentioned publication which is 13 diabetes-mellitus prevention and a remedy.

[0005] The insulin susceptibility enhancement agent used for this invention returns the insulin receptor function in which the failure is received, insulin resistance is canceled, it is the generic name of the drugs which reinforce the susceptibility of an insulin as a result, and the compound expressed with the general formula (I) described above, for example as the example or its salt which can be permitted in pharmacology is mentioned. [0006] As a hydrocarbon group in the hydrocarbon group which is shown by R and which may be permuted, an aliphatic hydrocarbon radical, an alicycle group hydrocarbon group, an alicycle group-aliphatic hydrocarbon radical, an aroma aliphatic hydrocarbon radical, and an aromatic hydrocarbon radical are mentioned among a general formula (I). The carbon numbers in these hydrocarbon groups are 1–14 preferably. As an aliphatic

hydrocarbon radical, the aliphatic hydrocarbon radical of carbon numbers 1–8 is desirable. As this aliphatic hydrocarbon radical, for example Methyl, ethyl, propyl, isopropyl, Butyl, isobutyl, sec.-butyl, t.-butyl, pentyl, Isopentyl, neopentyl one, t.-pentyl, hexyl, iso hexyl, the saturated-aliphatic-hydrocarbon radical (an example —) of the carbon numbers 1–8, such as heptyl and octyl 1–propenyl,; for example, vinyl, such as an alkyl group, 2–propenyl, 1–butenyl, 2–butenyl, 3–butenyl, 2–methyl-1–propenyl, 1–pentenyl, 2–pentenyl, 3–pentenyl, 4–pentenyl, 3–methyl-2–butenyl, 1–hexenyl, 3–hexenyl, 2, 4–hexa dienyl, 5–hexenyl, 1–heptenyl, 1–OKUTENIRU, ethynyl, 1–propynyl, 2–propynyl, 1–butynyl, 2–butynyl, 3–butynyl, 1–cutting–pliers nil, 2–cutting–pliers nil, 3–cutting–pliers nil, 4–cutting–pliers nil, 1–hexynil, The partial saturation aliphatic hydrocarbon radicals (an example, an alkenyl radical, an alkadienyl radical, an alkynyl group, ARUKA G nil radical, etc.) of the carbon numbers 2–8, such as 3–hexynil, 2, 4–hexa G nil, 5–hexynil, 1–heptynyl, and 1–OKUCHINIRU, are mentioned. As an alicycle group hydrocarbon group, the alicycle group hydrocarbon group of carbon numbers 3–7 is desirable. As this alicycle group hydrocarbon group, for example Cyclo propyl, cyclo butyl, the saturation alicycle group hydrocarbon group (an example —) of the carbon numbers 3–7, such as cyclopentyl, cyclohexyl, and cycloheptyl one 1–cyclo pentenyl, such as a cycloalkyl radical, 2–cyclo pentenyl, 3–cyclo pentenyl, 1–cyclohexenyl, 2–cyclohexenyl, Partial saturation alicycle group hydrocarbon groups (an example, a cyclo alkenyl radical, cyclo alkadienyl radical, etc.) of carbon numbers 5–7, such as 3–cyclohexenyl, 1–cycloheptenyl, 2–cycloheptenyl, 3–cycloheptenyl, 2, and 4–cyclo hepta-dienyl, are mentioned.

[0007] As an alicycle group-aliphatic hydrocarbon radical, the things (an example, a cycloalkyl-alkyl group, cyclo alkenyl-alkyl group, etc.) which the above-mentioned alicycle group hydrocarbon group and the aliphatic hydrocarbon radical combined are mentioned, and the alicycle group-aliphatic hydrocarbon radical of carbon numbers 4–9 is desirable especially. As this alicycle group-aliphatic hydrocarbon radical, cyclopropyl methyl, cyclo propylethyl, cyclo butyl methyl, cyclopentyl methyl, 2–cyclo pentenyl methyl, 3–cyclo pentenyl methyl, cyclohexyl methyl, 2–cyclohexenyl methyl, 3–cyclohexenyl methyl, cyclohexyl ethyl, cyclohexyl propyl, cycloheptyl methyl, cycloheptyl ethyl, etc. are mentioned, for example. As an aroma aliphatic hydrocarbon radical, the aroma aliphatic hydrocarbon radicals (an example, aralkyl radical, etc.) of carbon numbers 7–13 are desirable. As this aroma aliphatic hydrocarbon radical, naphthyl alkyls of carbon numbers 11–13, such as phenyl alkyls of carbon numbers 7–9, such as benzyl, phenethyl, 1–phenylethyl, 3–phenylpropyl, 2–phenylpropyl, and 1–phenylpropyl, alpha-naphthyl methyl, alpha-naphthyl ethyl, beta-naphthyl methyl, and beta-naphthyl ethyl, etc. are mentioned, for example. As an aromatic hydrocarbon radical, the aromatic hydrocarbon radicals (an example, aryl group, etc.) of carbon numbers 6–14 are desirable. As this aromatic hydrocarbon radical, phenyl, naphthyl (alpha-naphthyl, beta-naphthyl), etc. are mentioned, for example.

[0008] As a heterocycle radical in the heterocycle radical which is shown by R and which may be permuted, 1 thru/or the heterocycle radical of 5 – 7 member contained four pieces, or a condensed-ring radical is mentioned among a general formula (I) in the hetero atom chosen from an oxygen atom, a sulfur atom, and a nitrogen atom as annular atoms in addition to a carbon atom. As the condensed ring, the condensed ring with five membered-rings containing the heterocycle of such 5 – 7 member, six membered-rings containing 1 thru/or two nitrogen atoms, the benzene ring, or one sulfur atom is mentioned, for example. As an example of a heterocycle radical, for example 2–pyridyl, 3–pyridyl, 4–pyridyl, 2–pyrimidinyl, 4–pyrimidinyl, 5–pyrimidinyl, 6–pyrimidinyl, 3–pilus DAJINIRU, 4–pilus DAJINIRU, 2–pyrazinyl, 2–pyrrolyl, 3–pyrrolyl, 2–imidazolyl, 4–imidazolyl, 5–imidazolyl, 3–pyrazolyl, 4–pyrazolyl, iso thiazolyl, iso oxazolyl, 2–thiazolyl, 4–thiazolyl, 5–thiazolyl, 2–oxazolyl, 4–oxazolyl, 5–oxazolyl, 1 and 2, 4–OKISA diazole-5–IRU, 1, 2, 4–triazole-3–IRU, 1 and 2, 3–triazole-4–IRU, Tetrazole-5–IRU, benzimidazole-2–IRU, Indore-3–IRU, 1H-indazole-3–IRU, 1H-[2 and 3–pyrrolo b] pyrazine-2–IRU, 1H-[2 and 3–pyrrolo b] pyridine-6–IRU, 1H-[4 and 5–imidazo b] pyridine-2–IRU, 1H-[4 and 5–imidazo c] pyridine-2–IRU, 1H-[4 and 5–imidazo b] pyrazine-2–IRU, benzo pyranyl, etc. are mentioned. This heterocycle radical is pyridyl, oxazolyl, or a thiazolyl radical preferably.

[0009] The hydrocarbon group and heterocycle radical which are shown by R may have 1–3 substituents preferably in 1–5 locations of respectively replaceable arbitration among the general formula (I). As this substituent, an aliphatic hydrocarbon radical, an alicyclic hydrocarbon radical, an aryl group, an aromatic series heterocycle radical, a non-aromatic series heterocycle radical, a halogen atom, a nitro group, the amino group that may be permuted, the acyl group which may be permuted, the hydroxyl which may be permuted, the thiol group which may be permuted, the carboxyl group which may be esterified, an amidino group, a carbamoyl group, a sulfamoyl group, a sulfonic group, a cyano group, an azide radical, and a nitroso group be mentioned, for example As an aliphatic hydrocarbon radical, the aliphatic hydrocarbon radical of the shape of the shape of a straight chain of carbon numbers 1–15 and branching, for example, an alkyl group, an alkenyl radical, an alkynyl group, etc. are mentioned. The alkyl group of carbon numbers 1–10, for example, methyl, as a suitable example of an alkyl group Ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec.-butyl, t. – butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl one, t.-pentyl, 1–ethyl propyl, hexyl, iso hexyl, 1, and 1–dimethyl butyl, 2, and 2–dimethyl butyl, 3, and 3–dimethyl

butyl, 2-ethyl butyl, hexyl, pentyl, octyl, nonyl, DESHIRU, etc. are mentioned. As a suitable example of an alkenyl radical, the alkenyl radical of carbon numbers 2-10, for example, vinyl, an allyl compound, isopropenyl, 1-propenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1-but enyl, 2-but enyl, 3-but enyl, 2-ethyl-1-but enyl, 3-methyl-2-but enyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 4-methyl-3-pentenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl, etc. are mentioned. As a suitable example of an alkynyl group, the alkynyl group of carbon numbers 2-10, for example, ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butynyl, 2-butynyl, 3-butynyl, 1-cutting-pliers nil, 2-cutting-pliers nil, 3-cutting-pliers nil, 4-cutting-pliers nil, 1-hexynil, 2-hexynil, 3-hexynil, 4-hexynil, 5-hexynil, etc. are mentioned.

[0010] As an alicyclic hydrocarbon radical, the saturation of carbon numbers 3-12 or the alicyclic hydrocarbon radical of partial saturation, for example, a cycloalkyl radical, a cyclo alkenyl radical, a cyclo alkadienyl radical, etc. are mentioned. As a suitable example of a cycloalkyl radical, the cycloalkyl radical of carbon numbers 3-10, for example, cyclo propyl, cyclo butyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl one, cyclo octyl, bicyclo [2.2.1] heptyl, bicyclo [2.2.2] octyl, bicyclo [3.2.1] octyl, bicyclo [3.2.2] nonyl, bicyclo [3.3.1] nonyl, bicyclo [4.2.1] nonyl, bicyclo [4.3.1] DESHIRU, etc. are mentioned. As a suitable example of a cyclo alkenyl radical, the cyclo alkenyl radical of carbon numbers 3-10, for example, 2-cyclopentene-1-IRU, 3-cyclopentene-1-IRU, 2-cyclohexene-1-IRU, 3-cyclohexene-1-IRU, etc. are mentioned. As a suitable example of a cyclo alkadienyl radical, cyclo alkadienyl radical of carbon numbers 4-10, 2 [for example], 4-cyclopentadiene-1-IRU, 2, 4-cyclohexadiene-1-IRU, 2, and 5-cyclohexadiene-1-IRU etc. is mentioned. As a suitable example of an aryl group, the aryl group of carbon numbers 6-14, for example, phenyl, naphthyl (1-naphthyl, 2-naphthyl), anthryl, phenan tolyl, ASENAFUCHIRENIRU, etc. are mentioned.

[0011] As a suitable example of an aromatic series heterocycle radical, for example A furil, thienyl, pyrrolyl, Oxazolyl, iso oxazolyl, thiazolyl, iso thiazolyl, imidazolyl, Pyrazolyl, 1 and 2, 3-oxadiazolyl, 1 and 2, 4-oxadiazolyl, 1, 3, 4-oxadiazolyl, furazanyl, 1 and 2, 3-thiadiazolyl, 1, 2, 4-thiadiazolyl, 1 and 3, 4-thiadiazolyl, 1 and 2, 3-thoria ZORIRU, 1, 2, 4-thoria ZORIRU, tetra-ZORIRU, pyridyl, pilus DAJINIRU, Aromatic series monocycle type heterocycle radical; for example, benzofuranyl, such as pyrimidinyl, pyrazinyl one, and thoriadinyl, Iso benzofuranyl, benzo [b] thienyl, the indolyl, the iso indolyl, 1H-indazolyl, benzo imidazolyl, benzoxazolyl, 1, 2-benzo iso oxazolyl, Benzothiazolyl, 1, 2-benzo iso thiazolyl, 1H-benzo thoria ZORIRU, Quinolyl, iso quinolyl, SHINNORINIRU, chiaae-cortex ZORINIRU, kino KISARINIRU, Phthalazinyl, naphthyridinyl, Puri Nils, PUTERIJINIRU, carbazolyl, alpha-cull BORINIRU, beta-cull BORINIRU, gamma-cull BORINIRU, acridinyl, Phenoxazinyl, phenothiazinyl, FENAJINIRU, FENOKISA tsi nil, CHIANTORENIRU, FENATORIJINIRU, FENA trolley nil, in DORIJINIRU, [1 and 2-pyrrolo b] pilus DAJINIRU, pyrazolo [1 and 5-a] pyridyl, Imidazo [1 and 2-a] pyridyl, imidazo [1 and 5-a] pyridyl, Aromatic series condensation heterocycle radicals, such as [1 and 2-imidazo b] pilus DAJINIRU, imidazo [1 and 2-a] pyrimidinyl, 1 and 2, 4-triazolo [4 and 3-a] pyridyl, 1 and 2, and 4-[4 and 3-triazolo b] pilus DAJINIRU, etc. are mentioned.

[0012] As a suitable example of a non-aromatic series heterocycle radical, oxy-RANIRU, azetidinyl, OKISETANIRU, CHIETANIRU, pyrrolidinyl, a tetrahydro furil, Thiola Nils, piperidyl, tetrahydropyranyl, mol HORINIRU, thio mol HORINIRU, piperazinyl one, pyrrolidino, piperidino, morpholino, etc. are mentioned, for example. A fluorine, chlorine, a bromine, and iodine are mentioned as an example of a halogen atom. In the amino group which may be permuted, N-mono-permutation amino-group and N, and N-JI permutation amino group is mentioned as a permuted amino group. As this permutation amino group, the amino groups (an example, methylamino, dimethylamino, ethylamino, diethylamino, dibutylamino, diaryl amino, cyclohexylamino, phenylamino, N-methyl-N-phenylamino, acetylamino, propionylamino, benzoylamino, nicotinoylamino, etc.) which have C1-10 alkyl group, a C2-10 alkenyl radical, C2-10 alkynyl group, an aromatic series radical, a heterocycle radical, or C1-10 acyl group as one piece or a two-piece substituent are mentioned, for example.

[0013] As an acyl group in the acyl group which may be permuted, the acyl group of carbon numbers 1-13, for example, the alkanoyl radical of carbon numbers 1-10, the ARUKE noil radical of carbon numbers 3-10, the cyclo alkanoyl radical of carbon numbers 4-10, the cyclo ARUKE noil radical of carbon numbers 4-10, the aromatic series carbonyl group of carbon numbers 6-12, etc. are mentioned, for example. As a suitable example of the alkanoyl radical of carbon numbers 1-10, the formyl, acetyl, a propionyl, the butyryl, isobutyryl, valeryl, iso valeryl, pivaloyl, hexa noil, hepta-noil, octanoyl, etc. are mentioned, for example. As a suitable example of the ARUKE noil radical of carbon numbers 3-10, acryloyl, methacryloyl one, KUROTO noil, iso KUROTO noil, etc. are mentioned, for example. As a suitable example of the cyclo alkanoyl radical of carbon numbers 4-10, cyclobutane carbonyl, cyclopentane carbonyl, cyclohexane carbonyl, cycloheptane carbonyl, etc. are mentioned, for example. As a suitable example of the cyclo ARUKE noil radical of carbon numbers 4-10, 2-cyclohexene carbonyl etc. is mentioned, for example. As a suitable example of the aromatic series carbonyl group of carbon numbers 6-12, benzoyl, naphthoyl, nicotinoyl, etc. are mentioned, for example. As a substituent in the permuted acyl group, the alkyl group of carbon numbers 1-3, for example, the alkoxy group of carbon numbers 1-3,

halogen atoms (an example, chlorine, a fluorine, bromine, etc.), a nitro group, hydroxyl, the amino group, etc. are mentioned, for example.

[0014] In the hydroxyl which may be permuted, an alkoxy group, a cycloalkyloxy radical, an alkenyloxy radical, a cyclo alkenyloxy radical, an aralkyloxy radical, an acyloxy radical, an aryloxy group, etc. are mentioned as permuted hydroxyl, for example. As a suitable example of an alkoxy group, alkoxy group of carbon numbers 1–10, for example, methoxy, and ethoxy ** propoxy, isopropoxy, butoxy one, iso butoxy, sec.-butoxy, t.-butoxy, pentyloxy one, isopentyloxy, neopentyl oxy—** hexyloxy, heptyloxy, nonyloxy, etc. are mentioned. As a suitable example of a cycloalkyloxy radical, the cycloalkyloxy radical of carbon numbers 3–10, for example, cyclo butoxy, cyclopentyloxy, cyclohexyloxy, etc. are mentioned. As a suitable example of an alkenyloxy radical, the alkenyloxy radical of carbon numbers 2–10, for example, allyl compound (allyl) oxy—** clo chill oxy—**2-pentenyl oxy—**3-hexenyloxy etc., is mentioned. As a suitable example of a cyclo alkenyloxy radical, the cyclo alkenyloxy radical of carbon numbers 3–10, for example, 2-cyclo pentenyl oxy—**2-cyclo hexenyloxy etc., is mentioned. As a suitable example of an aralkyloxy radical, the aralkyloxy radical (an example, benzyl oxy one, phenethyloxy, etc.) of carbon numbers 7–10, for example, one to phenyl-C4 alkyloxy etc., is mentioned. As a suitable example of an acyloxy radical, the alkanoloxo radicals (an example, acetyl oxy, propionyloxy, butyryloxy, isobutyryloxy, etc.) of carbon numbers 2–4 etc. are preferably mentioned to the acyloxy radical of carbon numbers 2–13, and a pan. As a suitable example of an aryloxy group, the aryloxy group of carbon numbers 6–14, for example, phenoxy, naphthyl oxy one, etc. are mentioned. This aryloxy group may have 1 thru/or two substituents, and halogen atoms (an example, chlorine, a fluorine, bromine, etc.) etc. are mentioned as such a substituent, for example. As a permuted aryloxy group, 4-chloro phenoxy etc. is mentioned, for example.

[0015] In the thiol group which may be permuted, an alkylthio group, a cyclo alkylthio group, an alkenyl thio radical, a cyclo alkenyl thio radical, an aralkyl thio radical, an acyl thio radical, an aryl thio radical, etc. are mentioned as a permuted thiol group, for example. As a suitable example of an alkylthio group, the alkylthio group of carbon numbers 1–10, for example, a methylthio, ethyl thio, propyl thio, isopropyl thio, butyl thio, isobutyl thio, sec.-butyl thio, t.-butyl thio, pentyl thio, isopentyl thio, neopentyl thio, hexyl thio, heptyl thio, nonyl thio, etc. are mentioned. As a suitable example of a cyclo alkylthio group, the cyclo alkylthio group of carbon numbers 3–10, for example, cyclo butyl thio, cyclopentyl thio, cyclohexyl thio, etc. are mentioned. As a suitable example of an alkenyl thio radical, the alkenyl thio radical of carbon numbers 2–10, for example, allyl compound (allyl) thio, clo chill thio, 2-pentenyl thio, 3-hexenyl thio, etc. are mentioned. As a suitable example of a cyclo alkenyl thio radical, the cyclo alkenyl thio radical of carbon numbers 3–10, for example, 2-cyclo pentenyl thio, 2-cyclohexenyl thio, etc. are mentioned. As a suitable example of an aralkyl thio radical, the aralkyl thio radical (an example, benzyl thio, phenethyl thio, etc.) of carbon numbers 7–10, for example, one to phenyl-C4 alkylthios etc., is mentioned. As a suitable example of an acyl thio radical, the alkanoyl thio radicals (an example, acetyl thio, propionyl thio, butyryl thio, isobutyryl thio, etc.) of carbon numbers 2–4 etc. are preferably mentioned to the acyl thio radical of carbon numbers 2–13, and a pan. As a suitable example of an aryl thio radical, the aryl thio radical of carbon numbers 6–14, for example, phenylthio, naphthyl thio, etc. are mentioned. This aryl thio radical may have 1 thru/or two substituents, and halogen atoms (an example, chlorine, a fluorine, bromine, etc.) etc. are mentioned as such a substituent, for example. As a permuted aryl thio radical, 4-chloro phenylthio etc. is mentioned, for example.

[0016] As a carboxyl group which may be esterified, an alkoxy carbonyl group, an aralkyloxy carbonyl group, an aryloxy carbonyl group, etc. are mentioned, for example. As a suitable example of an alkoxy carbonyl group, the alkoxy carbonyl group of carbon numbers 2–5, for example, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxy carbonyl, butoxycarbonyl, etc. are mentioned. As a suitable example of an aralkyloxy carbonyl group, the aralkyloxy carbonyl group of carbon numbers 8–10, for example, benzyloxycarbonyl etc., is mentioned. As a suitable example of an aryloxy carbonyl group, the aryloxy carbonyl group of carbon numbers 7–15, for example, phenoxy carbonyl, p-tolyloxy carbonyl, etc. are mentioned. The substituents in the hydrocarbon group and heterocycle radical which are shown by R are the alkyl group of carbon numbers 1–10, an aromatic series heterocycle radical, and an aryl group of carbon numbers 6–14 preferably, and are one to C3 alkyl, a furil, thienyl, phenyl, and naphthyl still more preferably.

[0017] The substituent on the hydrocarbon group shown by R among a general formula (I), and a heterocycle radical A substituent suitable further respectively when they are an alicyclic hydrocarbon radical, an aryl group, an aromatic series heterocycle radical, or a non-aromatic series heterocycle radical One or more pieces, You may have 1–3 pieces preferably. As such a substituent For example, the alkyl group of carbon numbers 1–6, the alkenyl radical of carbon numbers 2–6, the alkynyl group of carbon numbers 2–6, the cycloalkyl radical of carbon numbers 3–7, the aryl group of carbon numbers 6–14, and an aromatic series heterocycle radical (an example —) non-aromatic series heterocycle radicals (an example —), such as thienyl, a furil, pyridyl, oxazolyl, and thiazolyl A tetrahydro furil, morpholino, piperidino, pyrrolidino, piperazino, etc., The aralkyl radical of carbon

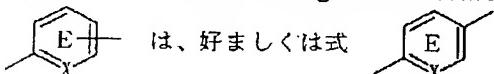
numbers 7–9, the amino group, an N–Monod C1–4 alkylamino radical, an N and N–G C1–4 alkylamino radical and the acylamino radical (an example —) of carbon numbers 2–8 Amidino groups, such as acetylarnino, propionylarnino, and benzoylarnino, The acyl group of carbon numbers 2–8 (an example, alkanoyl radical of carbon numbers 2–8, etc.), A carbamoyl group, N–Monod C1–4 alkyl carbamoyl group, N, and N–G C1–4 alkyl carbamoyl group, A sulfamoyl group, an N–Monod C1–4 alkyl sulfamoyl group, An N and N–G C1–4 alkyl sulfamoyl group, a carboxyl group, The alkoxy carbonyl group of carbon numbers 2–8, hydroxyl, the alkoxy group of carbon numbers 1–4, The alkenyloxy radical of carbon numbers 2–5, the cycloalkyloxy radical of carbon numbers 3–7, The aralkyloxy radical of carbon numbers 7–9, the aryloxy group of carbon numbers 6–14, A sulfhydryl group, the alkylthio group of carbon numbers 1–4, the aralkyl thio radical of carbon numbers 7–9, the aryl thio radical of carbon numbers 6–14, a sulfonic group, a cyano group, an azide radical, a nitro group, a nitroso group, a halogen atom, etc. are mentioned. R is the heterocycle radical which may be permuted preferably among a general formula (I). R is the pyridyl and oxazolyl which may have still more preferably 1 thru/or three substituents chosen from one to C3 alkyl, a furil, thienyl, phenyl, and naphthyl, or a thiazolyl radical.

[0018] Moreover, when joint hand, Q does not have [hydrogen atom; and Ring E] sulfur atom R1 and L and M do not have [0:X / CH:A] a substituent further, as for R' of a general formula (II), R' has [m and n] R of the above-mentioned general formula (I), and this meaning except for the point that it is not a benzo pyranyl radical.

[0019] Among a general formula (I) and (II), although Y shows –CO–, –CH(OH)–, or –NR3– (however, R3 shows the alkyl group which may be permuted.), –CH(OH)– or its –NR3– is desirable. In here, the alkyl group of carbon numbers 1–4, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec.–butyl, t.–butyl, etc. are mentioned as an alkyl group in the alkyl group which is shown by R3 and which may be permuted. Moreover, as a substituent, a halogen atom (an example, a fluorine, chlorine, a bromine, iodine), the alkoxy groups (example, methoxy, and ethoxy, propoxy, butoxy one, iso butoxy, sec.–butoxy, t.–butoxy, etc.) of carbon numbers 1–4, hydroxyl, a nitro group, the acyl groups (an example, the formyl, acetyl, propionyl, etc.) of carbon numbers 1–4, etc. are mentioned, for example. Although m shows 0 or 1, it is 0 preferably. Although n shows 0, 1, or 2, it is 0 or 1 preferably. Although X shows CH or N, it is CH preferably.

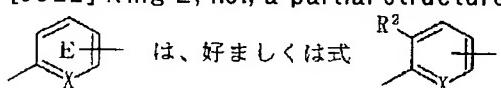
[0020] A shows a joint hand or the divalent aliphatic hydrocarbon radical of carbon numbers 1–7 among a general formula (I) and (II). Any of the shape of the shape of a straight chain and branching are sufficient as this aliphatic hydrocarbon radical, and any of saturation or partial saturation sufficient as it. As the example, for example The thing of saturation, such as –CH2–, –CH(CH3)–, -(CH2)2–, –CH(C2H5)–, -(CH2)3–, -(CH2)4–, –(CH2)5–, –(CH2)6–, and –(CH2)7–, For example, –CH=CH–, –C=CH–, –CH=CH–CH2–, –C(CH3)(C2H5) The thing of partial saturation, such as =CH–, –CH2–CH=CH–CH2–, –CH2–CH2–CH=CH–CH2–, –CH=CH–CH=CH–CH2–, and –CH=CH–CH=CH–CH=CH–CH2–, is mentioned. A is a joint hand or the divalent aliphatic hydrocarbon radical of carbon numbers 1–4 preferably, and, as for this aliphatic hydrocarbon radical, it is desirable that it is saturation further. A is a joint hand or –(CH2)2– still more preferably. The thing same as an alkyl group shown by R1 as the alkyl group in the above mentioned R3 is used. R1 is a hydrogen atom preferably.

[0021] The inside of a general formula (I) and (II), a partial structure expression [Formula 11]



Each notation shows the above and this meaning among [type.] *****. Moreover, Ring E may have further 1 thru/or four substituents in the location of replaceable arbitration. As such a substituent, an alkyl group, the hydroxyl which may be permuted, a halogen atom, the acyl group which may be permuted, and the amino group which may be permuted are mentioned. What has each of these [be / the same as that of what was described as a substituent of the hydrocarbon group shown by the above-mentioned R and a heterocycle radical / it] is used.

[0022] Ring E, i.e., a partial structure expression [Formula 12]

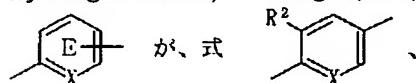


R2 shows among [type a hydrogen atom, an alkyl group, the hydroxyl that may be permuted, a halogen atom, the acyl group which may be permuted, a nitro group, or the amino group which may be permuted.] *****. What was described as a substituent of the hydrocarbon group shown by each by the above-mentioned R and a heterocycle radical as the alkyl group shown by R2, the hydroxyl which may be permuted, a halogen atom, the

acyl group which may be permuted, and an amino group which may be permuted, and the same thing are mentioned. R2 is a hydrogen atom, the hydroxyl which may be permuted, or a halogen atom preferably. R2 is a hydrogen atom or the hydroxyl which may be permuted still more preferably, and is the alkoxy group of a hydrogen atom or carbon numbers 1-4 especially preferably.

[0023] Among a general formula (I) and (II), although it combines with a hydrogen atom or each other and L and M show a joint hand, they are a hydrogen atom preferably. Here, the (E)-object and the (Z)-object exist in the compound in which L and M join together mutually and form a joint hand about the double bond of the 5th place of an azo lysine dione ring. Moreover, the optical isomer of (R)-object by the asymmetrical carbon of the 5th place of an azo lysine dione ring and (S)-object exists in the compound which L and M show a hydrogen atom, respectively, and this compound contains the optically active substance and racemic modification of these (R)-object and (S)-object in it.

[0024] As a desirable example of a compound expressed with a general formula (I) or (II) For example R CH₂A Or a joint hand [pyridyl, oxazolyl, or thiazolyl radical] which may have 1 as which R' is chosen from one to C3 alkyl, a furil, thienyl, phenyl, and naphthyl thru/or three substituents] [0, 1] [0 or 1; X] -(CH₂)₂-R1 [or] — hydrogen atom; — Ring E, i.e., a partial structure expression [Formula 13]



R2 [and] — hydrogen atom or C1-4 alkoxy-group; — the compound L and whose M are hydrogen atoms is mentioned.

[0025] As a suitable example of the compound shown by the general formula (I) For example, **5-[4-[2-(3-ethyl-2-pyridyl) ethoxy] benzyl]-2, 4-thiazolidinedione, 5-[4-[2-(4-ethyl-2-pyridyl) ethoxy] benzyl]-2, 4-thiazolidinedione, 5-[4-[2-(5-ethyl-2-pyridyl) ethoxy] benzyl]-2 and 4-thiazolidinedione (generic name: pioglitazone) And compound shown by the general formula (III) of 5-[4-[2-(6-ethyl-2-pyridyl) ethoxy] benzyl]-2 and 4-thiazolidinedione;

** (R) - (+) -5-[3-[4-[2-(2-furil)-5-methyl-4-oxazolyl methoxy]-3-methoxyphenyl] propyl] -2, 4-oxazolidinedione; and **5-[4-[(3, 4-dihydro-6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethyl-2H-1-benzopyran-2-IRU) methoxy] phenyl] methyl]-2, and 4-thiazolidinedione (generic name: troglitazone /CS-045) etc. is mentioned. The compound shown by the general formula (I) is pioglitazone especially preferably.

[0026] The compound shown by the general formula (II) is compound [which is preferably shown by the general formula (III)] and (R)-(+)-5-[3-[4-[2-(2-furil)-5-methyl-4-oxazolyl methoxy]-3-methoxyphenyl] propyl]-2, and 4-oxazolidinedione, and is pioglitazone still more preferably.

[0027] As a salt which can be permitted like pharmacology of the compound shown by the general formula (I) and (II), a salt with a salt with an inorganic base, a salt with an organic base, a salt with an inorganic acid, a salt with an organic acid, basicity, or acidic amino acid etc. is mentioned, for example. As a suitable example of a salt with an inorganic base, a salt with alkaline earth metal, such as alkali metal, such as sodium and a potassium, calcium, and magnesium, and aluminum, ammonium, etc. is mentioned, for example. As a suitable example of a salt with an organic base, a salt with trimethylamine, triethylamine, pyridine, picoline, ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, dicyclohexylamine, N, and N-dibenzyl ethylenediamine etc. is mentioned, for example. As a suitable example of a salt with an inorganic acid, a salt with a hydrochloric acid, a hydrobromic acid, a nitric acid, a sulfuric acid, a phosphoric acid, etc. is mentioned, for example. As a suitable example of a salt with an organic acid, a salt with a formic acid, an acetic acid, trifluoroacetic acid, boletic acid, oxalic acid, a tartaric acid, a maleic acid, a citric acid, a succinic acid, a malic acid, methansulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, etc. is mentioned, for example. As a suitable example of a salt with a basic amino acid, a salt with an arginine, a lysine, an ornithine, etc. is mentioned, for example, and a salt with an aspartic acid, glutamic acid, etc. is mentioned as a suitable example of a salt with acidic amino acid, for example. The salt which can be permitted like pharmacology of the compound shown by the above mentioned general formula (III) is a salt with an inorganic acid preferably, and is a salt with a hydrochloric acid still more preferably. As for especially pioglitazone, using as a hydrochloride is desirable.

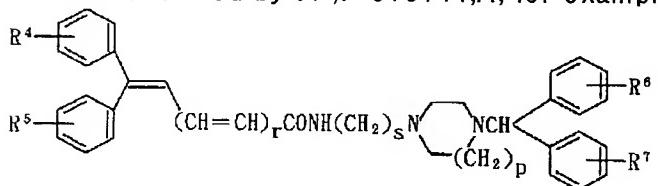
[0028] The compound shown by the general formula (I) or (II), or its salt which can be permitted in pharmacology For example, JP,55-22636,A (EP-A 8203), JP,60-208980,A (EP-A 155845), JP,61-286376,A (EP-A 208420), JP,61-85372,A (EP-A 177353), JP,61-267580,A (EP-A 193256), JP,5-86057,A (WO 92/18501), It can manufacture by the approach according to an approach given in JP,7-82269,A (EP-A 605228), JP,7-101945,A (EP-A 612743), EP-A 643050, and EP-A-710659 grade, or it.

[0029] As an insulin susceptibility enhancement agent used for this invention Besides having described above Further, for example 5-[[(3, 4-dihydro-2-(Phenylmethyl)-2H-1-benzopyran-6-IRU) methyl]-2, 4-

thiazolidinedione (generic name: englitazone) or sodium salt; — 5-[4-[3-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl)-1-oxo-propyl] phenyl]-2 and 4-thiazolidinedione () generic name: — dull GURITAZON / CP-86325 or sodium salt; — 5-[2-(5-methyl-2-phenyl-4-oxazolyl methyl) benzofuran-5-ylmethyl]-2 and 4-oxazolidinedione (CP-92768); — 5-(2-North America Free Trade Agreement RENIRU sulfonyl)-2 and 4-thiazolidinedione () AY-31637;4- [— (2-North America Free Trade Agreement RENIRU) methyl]-3H-1, 2 and 3, and 5-OKISA thiadiazole-2-oxide (AY-30711); and 5-[4-[2-(methyl-2-pilus JINIRU amino) ethoxy] phenyl]-methyl]-2, and 4-thiazoline dione (BRL-49653) etc. is mentioned.

[0030] In this invention, an alpha-glucosidase inhibitor, an aldose reductase inhibitor, biguanide, a SUTACHIN system compound, a squalene composition inhibitor, a FIBURATO system compound, an LDL catabolism accelerator, and angiotensin conversion enzyme inhibitor are mentioned as drugs used combining the above-mentioned insulin susceptibility enhancement agent. Alpha-glucosidase inhibitors are drugs which have the operation which digestive enzymes, such as an amylase, a maltase, alpha-dextrinase, and sucrase, are checked, and delays digestion of starch and sucrose. As an example of this alpha-glucosidase inhibitor, acarbose, N-(1, 3-dihydroxy-2-propyl) BARIORU amine (generic name: voglibose), a MIGURI toll, etc. are mentioned, for example, and voglibose is desirable especially. Aldose reductase inhibitors are drugs which prevent diabetic complication by checking the rate limiting enzyme of the step of the beginning of a polyol path. In the state of diabetic hyperglycemia, the metabolic turnover of the glucose through this polyol path rises, the sorbitol generated as a result is superfluously accumulated in intracellular, various organization failures are caused, and it is thought that the symptoms of complication, such as diabetic neuropathy, a retinopathy, and a nephropathy, develop. As an example of an aldose reductase inhibitor for example, TORURE stat; — epalrestat; — 3, 4-dihydro-2, and 8-diisopropyl-3-thioxo-2 — H-1, 4-benzoxazine-4-acetic-acid 2, and 7-difluoro-spiro (9H-fluorene-9, 4'-imidazolidine)-2' and 5'-dione () generic name: — IMIRE stat; — 3-[— (4-BUROMO-2-fluoro phenyl) Methyl]-7-chloro-3, 4-dihydro-2, 4-dioxo-1(2H)-quinazoline acetic acid (generic name: ZENARE stat) The,6-fluoro-2, 3-dihydro-2', 5'-dioxo-spiro [4H-1-benzopyran-4, 4'-imidazolidine]-2-carboxamide (SNK-860); — ZOPORURE stat; SORUBINIRU; and 1-[3-BUROMO-2-benzofuranyl] sulfonyl]-2, and 4-imidazolidine dione (M-16209) etc. — it is mentioned. Biguanide is drugs which have an operation of an anaerobic-glycolysis acceleration operation, the insulin operation enhancement by deletion, the glucose absorption control from an intestinal tract, control of a liver glycogenesis, fatty-acid-oxidation inhibition, etc. As an example of this biguanide, phenetylbiguanide, the metformin, the buformin, etc. are mentioned, for example.

[0031] SUTACHIN system compounds are drugs to which a blood cholesterol level is reduced by checking hydroxymethylglutaryl-CoA (HMG-CoA) reductase. As an example of this SUTACHIN system compound, pravastatin and its sodium salt, simvastatin, lovastatin, atrovastatin, fluvastatin, etc. are mentioned, for example. Squalene composition inhibitors are drugs to which a blood cholesterol level is reduced by checking squalene composition. as the example of this squalene composition inhibitor — for example, (S)-alpha - [screw (2 and 2-dimethyl-1-oxo-propoxy) methoxy] phosphinyl-3-phenoxy benzene butane sulfonic-acid mono-potassium salt (BMS-188494) etc. — it is mentioned. FIBURATO system compounds are drugs to which the triglyceride in blood is reduced by controlling the triglyceride composition and secretion by liver, and activating lipoprotein lipase. As an example of this FIBURATO system compound, bezafibrate, BEKUROBURATO, BINIFIBURATO, SHIPUROFIBURATO, clinfibrate, clofibrate, a clo fibrin acid, ETOFIBURATO, fenofibrate, gemfibrozil, NIKOFIBURATO, pilus FIBURATO, RONIFIBURATO, SIMM FIBURATO, TEOFIBURATO, etc. are mentioned, for example. LDL catabolism accelerators are drugs to which a blood cholesterol level is reduced by increasing an LDL (low-density lipoprotein) acceptor. As an example of this LDL catabolism accelerator, it is the general formula indicated by JP,7-316144,A, for example. [Formula 14]



the inside of [type, and R4, R5, R6 and R7 are the same — or it differs, a hydrogen atom, a halogen atom, a low-grade alkyl group, or a lower alkoxy group is shown, r shows 0-2, s shows 2-4, and p shows 1-2.] the compound come out of and expressed, or its salt — concrete — N-[2-[4-screw (4-fluoro phenyl) methyl-1-piperazinyl] ethyl]-7 and 7-diphenyl-2, 4, and 6-hepta-trienoic acid amide ** etc. is mentioned. The above-mentioned SUTACHIN system compound, a squalene composition inhibitor, a FIBURATO system compound, and an LDL catabolism accelerator may be replaced with other drugs which have the operation which reduces cholesterol and the triglyceride in blood. As such drugs, ion-exchange-resin pharmaceutical preparation [, such

as nicotinic-acid derivative pharmaceutical preparation; probucol /, such as anti-oxidant; cholestyramine,], such as nicomol and niceritrol, etc. is mentioned, for example.

[0032] By checking angiotensin converting enzyme, angiotensin conversion enzyme inhibitor is drugs to which blood sugar is selectively reduced in a diabetic at the same time it reduces blood pressure. As an example of this angiotensin conversion enzyme inhibitor, captopril, enalapril, alacepril, delapril, ramipril, RIJINO prill, IMIDA prill, benazepril, cellona prill, cilazapril, ENARAPURIRATO, fosinopril, MOBERUTO prill, PERINDO prill, quinapril, spirapril, temocapril, trandolapril, etc. are mentioned, for example. In this invention, the remedy which comes to combine an insulin susceptibility enhancement agent and an alpha-glucosidase inhibitor especially is desirable. In here, an insulin susceptibility enhancement agent is pioglitazone especially preferably, and an alpha-glucosidase inhibitor is voglibose especially preferably.

[0033] In this invention, an insulin secretion accelerator and/or insulin preparation are mentioned as drugs used combining the compound shown by the general formula (II), or its salt which can be permitted in pharmacology. Insulin secretion accelerators are drugs which have the insulin secretion acceleration operation from a pancreas B cell. As this insulin secretion accelerator, a sulfonylurea agent (SU agent) is mentioned, for example. These sulfonylurea agents (SU agent) are drugs which transmit an insulin secretion signal through SU agent acceptor of a cell membrane, and promote the insulin secretion from a pancreas B cell. As an example of SU agent for example, tolbutamide; — chlorpropamide; — tolazamide; — acetohexamide; — 4-chloro-N-[$(1\text{-pyrrolidinyl amino})$ carbonyl]-benzene sulfonamide (generic name: glyclopymamide) and ammonium salt; — glibenclamide (Glyburide); — gliclazide; — 1-butyl-3-meta-NIRIRU urea; — carbutamide; GURIBORUNURIDO; — glipizide; GURIKIDON; GURISOKISEPIDO; — GURIBU thiazole; — glybzole; GURIHEKISAMIDO; — glymidine; GURIPINAMIDO; FEMBUTAMIDO; — And torr SHIKURAMIDO etc. is mentioned. In addition, as an insulin secretion accelerator, it is an N-[$[4\text{-(1-methylethyl) cyclohexyl}]$ carbonyl]-D-phenylalanine, for example. (AY-4166);(2S)-2-benzyl-3-(cis-hexahydro-2-iso INDORI nil carbonyl) calcium propionate Two hydrates (KAD-1229); glimepiride (Hoe490), etc. are mentioned. An insulin secretion accelerator is glibenclamide especially preferably. As insulin preparation, the human insulin pharmaceutical preparation compounded in gene engineering is mentioned, for example using a cow, the animal insulin preparation extracted from the pancreas of Buta, Escherichia coli, and yeast. Although various things, such as a fast-acting mold, diphase, an intermediate type, and a self-sustaining mold, are contained in insulin preparation, selection administration of these can be carried out by a patient's symptoms.

[0034] In this invention, the remedy which comes to combine the compound shown especially by the general formula (II) or its salt which can be permitted in pharmacology, and an insulin secretion accelerator is desirable. In here, the compound shown by the general formula (II) or its salt which can be permitted in pharmacology is pioglitazone especially preferably, and an insulin secretion accelerator is glibenclamide especially preferably.

[0035] The insulin susceptibility enhancement agent and alpha-glucosidase inhibitor of this invention, an aldose reductase inhibitor, Biguanide, a SUTACHIN system compound, a squalene composition inhibitor, a FIBURATO system compound, The remedy which comes to combine the compound shown by remedy; and the general formula (II) of an LDL catabolism accelerator and angiotensin conversion enzyme inhibitor which come to combine a kind at least or its salt which can be permitted in pharmacology, an insulin secretion accelerator, and/or insulin preparation It can mix with the support which is permitted physiologically simultaneously and deals in these active principles independently, an excipient, a binder, a diluent, etc., and taking orally or a parenteral target can be medicated as a remedy constituent. When an active principle is independently pharmaceutical-preparation-ized at this time, independently simultaneous in what pharmaceutical-preparation-ized independently what was pharmaceutical-preparation-ized independently although the diluent etc. could be used, mixed and prescribed for the patient at the time of an activity, time difference may be set and the same object may be medicated. As the above-mentioned remedy constituent, injections (an example, a subcutaneous injection agent, an intravenous injection agent, an intramuscular injection agent, intraperitoneal injection agent, etc.), the drops, external preparations (an example, pernasal administration pharmaceutical preparation, endermic pharmaceutical preparation, ointment, etc.), suppositories (an example, a rectal suppository, pessary, etc.), etc. are mentioned as parenteral agents, such as a granule, powder, a tablet, a capsule, syrups, an emulsion, and suspension, as an oral agent. the very thing for which these pharmaceutical preparation is generally usually used in a pharmaceutical preparation process — it can manufacture by the well-known approach. Below, the concrete manufacturing method of pharmaceutical preparation is explained in full detail.

[0036] An oral agent to an active principle For example, an excipient (an example, a lactose, white soft sugar, starch, mannitol, etc.), Disintegrator (an example, a calcium carbonate, carboxymethyl-cellulose calcium, etc.), binders (an example, pregelatinized starch, gum arabic, a carboxymethyl cellulose, polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylcellulose, etc.) or lubricant (an example —) talc, magnesium stearate, a polyethylene glycol 6000, etc. — etc. — adding — pressing — subsequently — the need — the object of masking of the taste, enteric,

or durability sake — the very thing — it is manufactured by coating with a well-known approach. In here, ethyl cellulose, a hydroxymethyl cellulose, polyoxy ethylene glycol, cellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, OUDORAGITTO (made in Rome, Germany, methacrylic acid and an acrylic-acid copolymerization object), etc. are used as a coating agent, for example.

[0037] injections — an active principle — a dispersant (an example, Tween 80 (atlas powder company make — (Tween)) The U.S., HCO 60 (made in Nikko Chemicals), a polyethylene glycol, a carboxymethyl cellulose, sodium alginate, etc., A preservative (an example, the methylparaben, propylparaben, benzyl alcohol, chlorobutanol, phenol, etc.), isotonizing agents (an example, a sodium chloride, a glycerol, a sorbitol, grape sugar, invert sugar, etc.) etc. — an aquosity solvent (an example —) It is manufactured by dissolving, suspending or emulsifying to oiliness solvents (vegetable oil, such as an example, olive oil, sesame oil, cotton seed oil, and corn oil, propylene glycol, etc.), such as distilled water, physiological sodium chloride solution, and Ringer's solution, etc. Under the present circumstances, additives (an example, a benzalkonium chloride, procaine hydrochloride, etc.), such as solubilizing agents (an example, sodium salicylate, sodium acetate, etc.), stabilizers (an example, human serum albumin, etc.), and an aponia-ized agent, may be used by request.

[0038] External preparations are manufactured by using an active principle as a solid state, a half-solid state, or a liquefied constituent. For example, the constituent of the above-mentioned solid state is manufactured by adding remaining as it is or an excipient, thickeners (an example, a lactose, a mannitol, starch, a microcrystal cellulose, white soft sugar, etc.) (an example, natural gums, a cellulosic, acrylic-acid polymer, etc.), etc., mixing, and making an active principle into powder. The liquid constituent of the above is manufactured almost like the case of injections. The constituent of a half-solid state has water or oily gel or a good cartilage-like thing. Moreover, each of these constituents may contain pH regulators (an example, carbonic acid, a phosphoric acid, a citric acid, a hydrochloric acid, sodium hydroxide, etc.), antiseptics (an example, p-hydroxybenzoic esters, chlorobutanol, benzalkonium chloride, etc.), etc. Suppositories are manufactured by using an active principle as oily or water a solid state, a half-solid state, or a liquefied constituent. As an oily basis used for this constituent, the glyceride [an example, cacao butter, and Witepsol (made in dynamite Nobel)] of a higher fatty acid, a middle-class fatty acid [an example and migriol (made in dynamite Nobel)], or vegetable oil (an example, sesame oil, soybean oil, cotton seed oil, etc.) is mentioned, for example. As an aquosity basis, polyethylene glycols, propylene glycol, etc. are mentioned, for example. Moreover, as an aquosity gel basis, natural gums, a cellulosic, a vinyl polymer, an acrylic-acid polymer, etc. are mentioned, for example.

[0039] The toxicity of the remedy of this invention is also low, and it is used for insurance to mammalians (an example, Homo sapiens, a mouse, a rat, a rabbit, a dog, a cat, a cow, a horse, Buta, ape, etc.). The medicinal dose of this invention can be suitably chosen with the combination of the age for [for administration] administration and weight, a symptom, administration time amount, dosage forms, a medication method, and drugs etc. that what is necessary is just to apply to the dose of each drugs. Per adult an insulin susceptibility enhancement agent In for example, the case of internal use 0.01 which is a clinical dosage — 10 mg/kg weight (desirable — 0.05 — 10 mg/kg weight —) further — desirable — 0.05 — 5 mg/kg weight and the case where a medicine is parenterally prescribed for the patient — 0.005 — 10 mg/kg weight (desirable — 0.01 — 10 mg/kg weight —) It can choose in the range of 0.01 — 1 mg/kg weight still more preferably, and can choose suitably on the basis of the dosage for which the drugs which have other action mechanisms used combining them are also used on clinical, respectively. One — three days are suitable for the count of administration.

[0040] In the remedy of this invention, the compounding ratio of drugs can be suitably chosen with the combination of the age for [for administration] administration and weight, a symptom, administration time amount, dosage forms, a medication method, and drugs etc. for example, the case where it uses to Homo sapiens combining the voglibose which is the compound shown by the general formula (I) which is an insulin susceptibility enhancement agent, or its salt (example, pioglitazone) which can be permitted in pharmacology and alpha-glucosidase inhibitor — this compound or its salt 1 weight section which can be permitted in pharmacology — receiving — voglibose — usually — 0.0001 — 0.2 weight section extent — what is necessary is just to use a 0.001—0.02 weight section grade preferably moreover — for example, the case where it uses to Homo sapiens combining the compound shown by the general formula (II) or its salt which can be permitted in pharmacology, and the glibenclamide which is an insulin secretion accelerator — this compound or its salt 1 weight section which can be permitted in pharmacology — receiving — glibenclamide — usually — 0.002 — 5 weight section extent — what is necessary is just to use a 0.025—0.5 weight section grade preferably The remedy of this invention has a remarkable enhancing effect compared with independent administration of each drugs. For example, in the hereditary obesity diabetes-mellitus Wistar Fatih (Wistar fatty) rat, as compared with the case where independent administration of two sorts of drugs is carried out, respectively, when concomitant use administration of these was carried out, the improvement [Tsuguaki lowering / hyperglycemia or glucose tolerance lowering] was found. Therefore, from independent administration of drugs, the remedy of this

invention reduces the blood sugar at the time of diabetes mellitus much more effectively, and can be applied to prevention or the therapy of diabetic complication. Moreover, since sufficient effectiveness is acquired by using small quantity in comparison with the case of independent administration of each drugs, the remedy of this invention can mitigate the side effects (digestive organ failures, such as an example and diarrhea etc.) which drugs have.

[0041]

[Embodiment of the Invention]

[Example] This invention should not be limited by these, although an example and the example of an experiment are given to below and this invention is explained to it still more concretely. The remedy of this invention can be manufactured, for example by the following formulas.

Example 1 Capsule (1) Pioglitazone hydrochloride 30mg (2) Voglibose 0.2mg (3) Lactose 60mg (4) Microcrystal cellulose 79.8mg (5) Magnesium stearate 10mg Total Conventional method after mixing with each whole quantity of 180mg (1), (2), (3), and (4), and 1/2 amount of (5) well It granulates, and the (5) remaining is added, it mixes with it at this, and the whole is enclosed with a gelatin hard capsule.

[0042] Example 2 Lock Agent (1) Pioglitazone hydrochloride 10mg (2) Glibenclamide 1.25mg (3) Lactose 86.25mg (4) Corn starch 20mg (5) Polyethylene glycol 2.5mg (6) Hydroxypropylcellulose 4mg (7) Carmellose calcium 5.5mg (8) 0.5mg of magnesium stearates One lock They are after mixing and a conventional method well about 2/each 3 amount of each whole quantity of 130mg (1), (2), (3), (4), and (5), (6), and (7), and 1/2 amount of (8). It granulates. The (6) remaining, (7), and (8) may be added to this granulation, and it mixes, and presses with a tabletting machine. In an adult, this tablet 3 lock is taken in 1 time per Japanese thru/or 3 steps.

Example 3 Capsule (1) Pioglitazone hydrochloride 10mg (2) Epalrestat 50mg (3) Lactose 55mg (4) Microcrystal cellulose 55mg (5) Magnesium stearate 10mg Total It mixes with each whole quantity of 180mg (1), (2), (3), and (4), and 1/2 amount of (5) well, and is a conventional method. It granulates, the (5) remaining is added to this, and the whole is enclosed with a gelatine capsule. In an adult, these three capsules are taken to 1 – 3 times per day.

[0043] The 14–19–weeks old male Wistar Fatih (Wistar fatty) rat which consists of combined effect each 5–6 groups of the pioglitazone hydrochloride and the alpha–glucosidase inhibitor in an example of experiment 1 heredity obesity diabetes–mellitus Wistar Fatih (Wistar fatty) rat is divided into four groups, and they are pioglitazone hydrochloride (1 mg/kg weight /day, internal use) or an alpha–glucosidase inhibitor, and voglibose (mixing in commercial feed at 0.31 mg/kg weight /day, and a rate of 5 ppm). Respectively independent or both drugs were used together, and administration was prescribed for the patient for 14 days. Subsequently, blood is extracted from the caudal vein of a rat and they are plasma glucose and hemoglobin A 1. It measured with enzymatic process (Angkor chemical system baker company) and a commercial kit (NC–ROPET and Nippon Chemipharm Co., Ltd.). It expressed with the average ** standard deviation of each group (N=5–6), comparison assay was carried out by the DANNETTO trial (Dunnett's test), and the result was shown in [a table 1]. Moreover, less than 1% of level of significance was made significant.

[A table 1]

| グループ | 血漿グルコース (mg/dl) | ヘモグロビンA1 (%) |
|----------------|--------------------|-----------------|
| 対 照 | 345±29 | 5.7±0.4 |
| ピオグリタゾン | 215±50* | 5.2±0.3 |
| ボグリボース | 326±46 | 6.0±0.6 |
| ピオグリタゾン+ボグリボース | 114±23* | 4.5±0.4* |

*: P < 0.01 vs 対照群

They are plasma glucose and hemoglobin A 1 so that clearly from [a table 1]. Rather than independent administration of pioglitazone or voglibose, it fell remarkably by concomitant use administration.

[0044] the 13–14–weeks old male Wistar Fatih (Wistar fatty) rat which consists of combined effect each five groups of the pioglitazone hydrochloride and the insulin secretion accelerator in an example of experiment 2 heredity obesity diabetes–mellitus Wistar Fatih (Wistar fatty) rat is divided into four groups, and respectively independent in pioglitazone hydrochloride (3 mg/kg /day, internal use) or an insulin secretion accelerator, and glibenclamide (3 mg/kg /day, internal use) — or — using together After prescribing a medicine for the patient for seven days, it abstained from food overnight and the oral glucose tolerance test (2 g/kg / 5ml grape sugar is administered orally) was performed. Blood was extracted from the caudal vein of a rat before a grape–sugar load and after 120,240 minutes, and plasma glucose was measured with enzymatic process (Angkor chemical

system baker company). It expressed with the average ** standard deviation of each group (N=5), comparison assay was carried out by the DANNETTO trial (Dunnett's test), and the result was shown in [a table 2].
[A table 2]

| グ ル 一 プ | 血漿グルコース (mg/dl) | | |
|-----------------------|-----------------|---------|---------|
| | 0 | 120 | 240分 |
| 対 照 | 119± 9 | 241±58 | 187±10 |
| ピオグリタゾン | 102±12 | 136±17* | 102± 9* |
| グリベンクラミド | 118±12 | 222±61 | 106±24* |
| ピオグリタゾン + グリベンクラミド | 108 ± 3 | 86±10* | 60± 5* |

* : p < 0.01 vs 対照群

Lifting of the blood sugar level behind a grape-sugar load was remarkably controlled by concomitant use administration rather than independent administration of pioglitazone or glibenclamide so that clearly from [a table 2].

[0045]

[Effect of the Invention] The remedy of this invention demonstrates the lowering operation which was excellent to the hyperglycemia at the time of diabetes mellitus, and is effective in diabetic prevention and a diabetic therapy. Moreover, this remedy is effective also in prevention and the therapies of diabetic complication, such as neuropathy resulting from hyperglycemia, a nephropathy, a retinopathy, a large artery failure, and *****. Furthermore, if the class of each drugs, the prescribing [for the patient]—a medicine method, a dose, etc. are suitably chosen according to a symptom, the blood sugar lowering operation stabilized even if it prescribed a medicine for the patient for a long period of time is expected, and there are also very few manifestations of a side effect.

[Translation done.]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-67271

(43)公開日 平成9年(1997)3月11日

| (51)Int.Cl. ⁶ | 識別記号 | 序内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|--------------------------|------|--------|---------------|--------|
| A 6 1 K 45/06 | ADP | | A 6 1 K 45/06 | ADP |
| 31/44 | | | 31/44 | |
| 31/64 | | | 31/64 | |
| 31/70 | AED | | 31/70 | AED |

審査請求 未請求 請求項の数27 OL (全 14 頁)

| | |
|-------------------------|--|
| (21)出願番号 特願平8-156725 | (71)出願人 000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 |
| (22)出願日 平成8年(1996)6月18日 | (72)発明者 池田 衡 大阪府東大阪市西岩田3丁目3番13-712号 |
| (31)優先権主張番号 特願平7-153500 | (72)発明者 左右田 隆 大阪府高槻市東上牧2丁目27番20号 |
| (32)優先日 平7(1995)6月20日 | (72)発明者 小高 裕之 兵庫県神戸市北区桂木2丁目12番地12 |
| (33)優先権主張国 日本 (J P) | (74)代理人 弁理士 朝日奈 忠夫 (外2名) |

(54)【発明の名称】 医薬

(57)【要約】

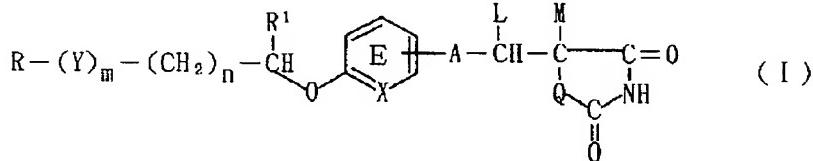
【課題】糖尿病および糖尿病性合併症の予防及び治療に有効な医薬を提供する。

【解決手段】インスリン感受性増強剤と、 α -グルコシダーゼ阻害剤、アルドース還元酵素阻害剤、ビグアナイド剤、スタチン系化合物、スクアレン合成阻害剤、フィブロート系化合物、LDL異化促進剤およびアンジオテンシン変換酵素阻害剤の少なくとも一種とを組み合わせてなる医薬。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】インスリン感受性増強剤と、 α -グルコシダーゼ阻害剤、アルドース還元酵素阻害剤、ビグアナイド剤、スタチン系化合物、スクアレン合成阻害剤、フィブロート系化合物、LDL異化促進剤およびアンジオテキスト



〔式中、Rはそれぞれ置換されていてもよい炭化水素または複素環基；Yは $-CO-$ 、 $-CH(OH)-$ または $-NR^3-$ （ただしR³は置換されていてもよいアルキル基を示す。）で示される基；mは0または1；nは0、1または2；XはCHまたはN；Aは結合手または炭素数1～7の2価の脂肪族炭化水素基；Qは酸素原子または硫黄原子；R¹は水素原子またはアルキル基をそれぞれ示す。環Eはさらに1～4個の置換基を有していてもよく、該置換基はR¹と結合して環を形成していてもよい。LおよびMはそれぞれ水素原子を示すかあるいは互いに結合して結合手を形成していてもよい。〕で示される化合物またはその薬理学的に許容しうる塩である請求項1記載の医薬。

【請求項3】Rが置換されていてもよい複素環基である請求項2記載の医薬。

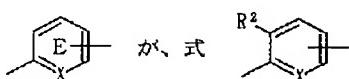
【請求項4】mが0である請求項2記載の医薬。

【請求項5】XがCHである請求項2記載の医薬。

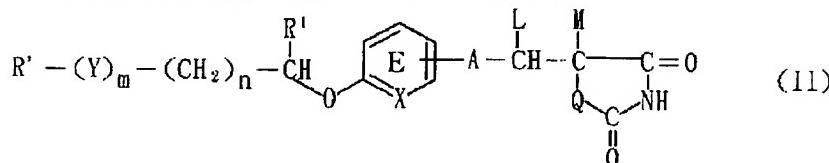
【請求項6】R¹が水素原子である請求項2記載の医薬。

【請求項7】部分構造式

【化2】



〔式中、R²は、水素原子、アルキル基、置換されていてもよいヒドロキシル基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアシル基、ニトロ基または置換されていてもよいアミノ基を示す。〕を示す請求項2記載の医薬。※

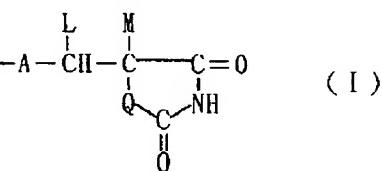


〔式中、R'はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素または複素環基；Yは $-CO-$ 、 $-CH(OH)-$ または $-NR^3-$ （ただしR³は置換されていてもよいアルキル基を示す。）で示される基；mは0または1；nは0、1または2；XはCHまたはN；Aは結合手または

* シシン変換酵素阻害剤の少なくとも一種とを組み合わせてなる医薬。

【請求項2】インスリン感受性増強剤が一般式

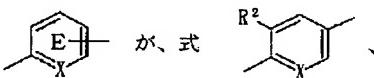
【化1】



※ 【請求項8】LおよびMが水素原子である請求項2記載の医薬。

【請求項9】RがC₁₋₇、アルキル、フリル、チエニル、フェニルおよびナフチルから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいビリジル、オキサゾリルまたはチアゾリル基；mが0；nが0または1；XがCH；Aが結合手または $-(CH_2)_2-$ ；R¹が水素原子；部分構造式

20 【化3】



かつR²が水素原子またはC₁₋₇、アルコキシ基；LおよびMが水素原子である請求項2記載の医薬。

【請求項10】一般式(I)で示される化合物がピオグリタゾンである請求項2記載の医薬。

【請求項11】インスリン感受性増強剤と α -グルコシダーゼ阻害剤とを組み合わせてなる請求項1記載の医薬。

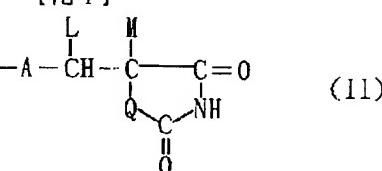
30 【請求項12】 α -グルコシダーゼ阻害剤がボグリボースである請求項11記載の医薬。

【請求項13】インスリン感受性増強剤がピオグリタゾンであり、 α -グルコシダーゼ阻害剤がボグリボースである請求項11記載の医薬。

【請求項14】糖尿病予防・治療薬である請求項1記載の医薬。

【請求項15】一般式

【化4】



炭素数1～7の2価の脂肪族炭化水素基；Qは酸素原子または硫黄原子；R¹は水素原子またはアルキル基をそれぞれ示す。環Eはさらに1～4個の置換基を有していてもよく、該置換基はR¹と結合して環を形成していてもよい。LおよびMはそれぞれ水素原子を示すかあるいは

50

は互いに結合して結合手を形成していてもよい。ただし、 m および n が0；XがCH；Aが結合手；Qが硫黄原子；R¹，LおよびMが水素原子；かつ環Eがさらに置換基を有しないとき、R'はベンゾピラニル基でない。】で示される化合物またはその薬理学的に許容しゆる塩と、インスリン分泌促進剤および／またはインスリン製剤とを組み合わせてなる医薬。

【請求項16】R'が置換されていてもよい複素環基である請求項15記載の医薬。

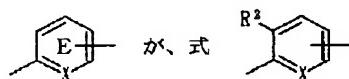
【請求項17】mが0である請求項15記載の医薬。

【請求項18】XがCHである請求項15記載の医薬。

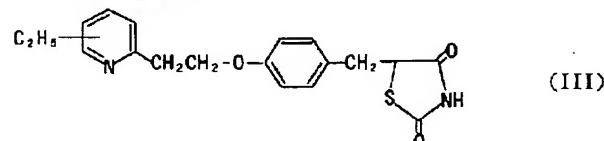
【請求項19】R¹が水素原子である請求項15記載の医薬。

【請求項20】部分構造式

【化5】



〔式中、R²は、水素原子、アルキル基、置換されてい＊



で示される化合物である請求項15記載の医薬。

【請求項24】一般式(II)で示される化合物がビオグリタゾンである請求項15記載の医薬。

【請求項25】インスリン分泌促進剤がグリベンクラミドである請求項15記載の医薬。

【請求項26】一般式(II)で示される化合物がビオグリタゾンであり、インスリン分泌促進剤がグリベンクラミドである請求項15記載の医薬。

【請求項27】糖尿病予防・治療薬である請求項15記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、インスリン感受性増強剤とそれ以外の作用機序を有する他の糖尿病予防・治療薬とを組み合わせてなる医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】近年、糖尿病の病態の解明が進み、それに対応する薬物の開発が進められた結果、次々と新しい作用機序をもった薬物が臨床の場に登場してきた。なかでも、インスリン感受性増強剤は、インスリン作用が障害を受けている受容体の機能を正常化する作用、すなわち、インスリン抵抗性解除剤とも言われるもので、脚光を浴びつつある。このインスリン感受性増強剤としては、ビオグリタゾンに代表される優れたインスリン感受性増強剤が開発されている〔Fujita et al., Diabete s, vol.32, 804-810(1983)、特開昭55-22636

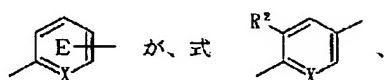
* てもよいヒドロキシル基、ハロゲン原子、置換されてもよいアシル基、ニトロ基または置換されてもよいアミノ基を示す。】を示す請求項15記載の医薬。

【請求項21】LおよびMが水素原子である請求項15記載の医薬。

【請求項22】R'がC₁₋₁₀アルキル、フリル、チエニル、フェニルおよびナフチルから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいビリジル、オキサゾリルまたはチアゾリル基；mが0；nが0または1；XがC

10 H；Aが結合手または-(CH₂)₂-；R¹が水素原子；部分構造式

【化6】



かつR²が水素原子またはC₁₋₁₀アルコキシ基；LおよびMが水素原子である請求項15記載の医薬。

【請求項23】一般式(II)で示される化合物が一般式
【化7】

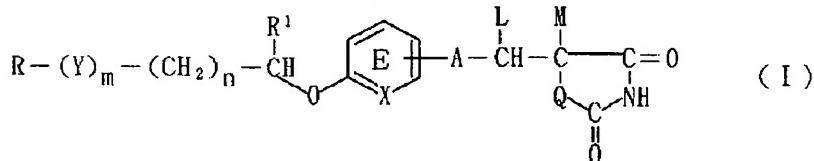
(E P-A 8203)、特開昭61-267580
(E P-A 193256)。ビオグリタゾンは、障害を受けているインスリン受容体の機能を元に戻すことによって、糖輸送担体の細胞内局在性を正常化したり、グルコキナーゼ等の糖代謝の中心となる酵素系あるいはリボ蛋白リバーゼ等の脂質代謝関連酵素系を正常化する。その結果、インスリン抵抗性は解除され、耐糖能が改善されるのみならず、中性脂肪や遊離脂肪酸も低下する。このビオグリタゾンの作用は比較的緩徐であり、長期投与においても殆ど副作用がなく、肥満を伴うインスリン抵抗性の強いと思われる患者には極めて有効である。また、インスリン感受性増強剤であるCS-045、チアゾリジン誘導体または置換チアゾリジン誘導体とインスリンとを併用した報告がある(特開平4-66579、特開平4-69383、特開平5-2020440)。しかしながら、本発明の特定の組み合わせを有する医薬については知られていない。

【0003】
【発明が解決しようとする課題】糖尿病は慢性的病気であり、かつその病態は複雑で、糖代謝異常と同時に脂質代謝異常や循環器系異常を伴う。その結果、病状は多種の合併症を伴って進行してゆく場合が多い。従って、個々の患者のそのときの症状に最も適した薬剤を選択する必要があるが、個々の薬剤の単独での使用においては、症状によっては充分な効果が得られない場合もあり、また投与量の増大や投与の長期化による副作用の発現など

種々の問題があり、臨床の場ではその選択が困難な場合が多い。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記した状況に鑑み、薬物の長期投与においても副作用が少なく、且つ多くの糖尿病患者に効果的な糖尿病予防・治療薬について鋭意研究を重ねた結果、インスリン感受性増強剤を必須の成分とし、さらにそれ以外の作用機序を有する他の糖尿病予防・治療薬を組み合わせることでその目的が達成されることを見いだし、本発明を完成した。すな*10



〔式中、Rはそれぞれ置換されていてもよい炭化水素または複素環基；Yは-CO-、-CH(OH)-または-NR'-（ただしR'は置換されていてもよいアルキル基を示す。）で示される基；mは0または1；nは0、1または2；XはCHまたはN；Aは結合手または炭素数1～7の2価の脂肪族炭化水素基；Qは酸素原子または硫黄原子；R'は水素原子またはアルキル基をそれぞれ示す。環Eはさらに1～4個の置換基を有していてもよい。LおよびMはそれぞれ水素原子を示すかあるいは互いに結合して結合手を形成していてもよい。〕で示される化合物またはその薬理学的に許容しうる塩である上記

1) 記載の医薬、

* わち、本発明は、

1) インスリン感受性増強剤と、α-グルコシダーゼ阻害剤、アルドース還元酵素阻害剤、ビグアナイド剤、スタチン系化合物、スクアレン合成阻害剤、フィブロート系化合物、LDL異化促進剤およびアンジオテンシン変換酵素阻害剤の少なくとも一種とを組み合わせてなる医薬、

2) インスリン感受性増強剤が一般式

【化8】

※ 3) 一般式 (I) で示される化合物がビオグリタゾンである上記2) 記載の医薬、

20 4) インスリン感受性増強剤とα-グルコシダーゼ阻害剤とを組み合わせてなる上記1) 記載の医薬、

5) α-グルコシダーゼ阻害剤がボグリボースである上記4) 記載の医薬、

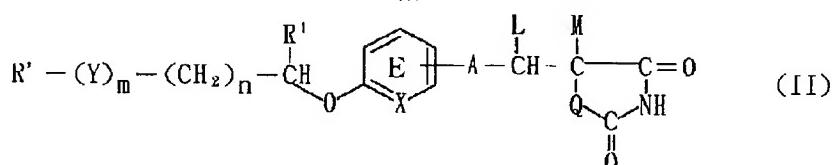
6) インスリン感受性増強剤がビオグリタゾンであり、α-グルコシダーゼ阻害剤がボグリボースである上記4) 記載の医薬、

7) 糖尿病予防・治療薬である上記1) 記載の医薬、

8) 一般式

【化9】

※

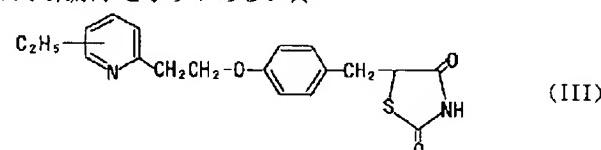


〔式中、R'はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素または複素環基；Yは-CO-、-CH(OH)-または-NR'-（ただしR'は置換されていてもよいアルキル基を示す。）で示される基；mは0または1；nは0、1または2；XはCHまたはN；Aは結合手または炭素数1～7の2価の脂肪族炭化水素基；Qは酸素原子または硫黄原子；R'は水素原子またはアルキル基をそれぞれ示す。環Eはさらに1～4個の置換基を有していてもよい。LおよびMはそれぞれ水素原子を示すかあるいは互いに結合して結合手を形成していてもよい。〕で示される化合物またはその薬理学的に許容しうる塩と、インスリン分泌促進剤および/またはインスリノ製剤とを組み合わせてなる医薬、

★は互いに結合して結合手を形成していてもよい。ただし、mおよびnが0；XがCH；Aが結合手；Qが硫黄原子；R'、LおよびMが水素原子；かつ環Eがさらに置換基を有しないとき、R'はベンゾピラニル基でない。〕で示される化合物またはその薬理学的に許容しうる塩と、インスリン分泌促進剤および/またはインスリノ製剤とを組み合わせてなる医薬、

9) 一般式 (II) で示される化合物が一般式

【化10】



- で示される化合物である上記8)記載の医薬、
 10)一般式(II)で示される化合物がビオグリタゾンである上記8)記載の医薬、
 11)インスリン分泌促進剤がグリベンクラミドである上記8)記載の医薬、
 12)一般式(II)で表される化合物がビオグリタゾンであり、インスリン分泌促進剤がグリベンクラミドである上記8)記載の医薬、および
 13)糖尿病予防・治療薬である上記8)記載の医薬に関する。

【0005】本発明に用いられるインスリン感受性増強剤は、障害を受けているインスリン受容体機能を元に戻し、インスリン抵抗性を解除し、その結果インスリンの感受性を増強する薬剤の総称であって、その具体例としては、例えば前記した一般式(I)で表される化合物またはその薬理学的に許容しうる塩が挙げられる。

【0006】一般式(I)中、Rで示される置換されていてもよい炭化水素基における炭化水素基としては、脂肪族炭化水素基、脂環族炭化水素基、脂環族-脂肪族炭化水素基、芳香脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基が挙げられる。これらの炭化水素基における炭素数は、好みしくは1~14である。脂肪族炭化水素基としては、炭素数1~8の脂肪族炭化水素基が好ましい。該脂肪族炭化水素基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソブロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチル、ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、t.-ベンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなど炭素数1~8の飽和脂肪族炭化水素基(例、アルキル基等)；例えばビニル、1-ブロペニル、2-ブロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-1-ブロペニル、1-ベンテン、2-ベンテン、3-ベンテン、4-ベンテン、3-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、2,4-ヘキサジエニル、5-ヘキセニル、1-ヘブテニル、1-オクテニル、エチニル、1-ブロビニル、2-ブロビニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ベンチニル、2-ベンチニル、3-ベンチニル、4-ベンチニル、1-ヘキシニル、3-ヘキシニル、2,4-ヘキサジイニル、5-ヘキシニル、1-ヘブチニル、1-オクチニルなど炭素数2~8の不飽和脂肪族炭化水素基(例、アルケニル基、アルカジエニル基、アルキニル基、アルカジイニル基等)が挙げられる。脂環族炭化水素基としては、炭素数3~7の脂環族炭化水素基が好ましい。該脂環族炭化水素基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど炭素数3~7の飽和脂環族炭化水素基(例、シクロアルキル基等)および1-シクロベンテン、2-シクロベンテン、3-シクロベンテン、1-シクロヘキセニル、2-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、1-

- シクロヘプテニル、2-シクロヘプテニル、3-シクロヘプテニル、2,4-シクロヘタジエニルなど炭素数5~7の不飽和脂環族炭化水素基(例、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基等)が挙げられる。
 【0007】脂環族-脂肪族炭化水素基としては、上記脂環族炭化水素基と脂肪族炭化水素基とが結合したもの(例、シクロアルキル-アルキル基、シクロアルケニル-アルキル基等)が挙げられ、なかでも炭素数4~9の脂環族-脂肪族炭化水素基が好ましい。該脂環族-脂肪族炭化水素基としては、例えばシクロプロビルメチル、シクロブロビルエチル、シクロブチルメチル、シクロベニルメチル、2-シクロベンテンイルメチル、3-シクロベンテンイルメチル、シクロヘキシリルメチル、2-シクロヘキセニルメチル、3-シクロヘキセニルメチル、シクロヘキシリルエチル、シクロヘキシリルプロピル、シクロヘブチルメチル、シクロヘブチルエチルなどが挙げられる。芳香脂肪族炭化水素基としては、炭素数7~13の芳香脂肪族炭化水素基(例、アラルキル基等)が好ましい。該芳香脂肪族炭化水素基としては、例えばベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、1-フェニルプロピルなど炭素数7~9のフェニルアルキル、α-ナフチルメチル、α-ナフチルエチル、β-ナフチルメチル、β-ナフチルエチルなど炭素数11~13のナフチルアルキルなどが挙げられる。芳香族炭化水素基としては、炭素数6~14の芳香族炭化水素基(例、アリール基等)が好ましい。該芳香族炭化水素基としては、例えばフェニル、ナフチル(α-ナフチル、β-ナフチル)などが挙げられる。
 【0008】一般式(I)中、Rで示される置換されていてもよい複素環基における複素環基としては、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5~7員の複素環基または縮合環基が挙げられる。縮合環としては、例えばこのようないくつかの複素環と、1ないし2個の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環との縮合環が挙げられる。複素環基の具体例としては、例えば2-ビリジル、3-ビリジル、4-ビリジル、2-ビリミジニル、4-ビリミジニル、5-ビリミジニル、6-ビリミジニル、3-ビリダジニル、4-ビリダジニル、2-ビラジニル、2-ビロリル、3-ビロリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、3-ビラゾリル、4-ビラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-トリアゾール-3-イル、1,2,3-トリアゾール-4-イル、テトラゾール-5-イル、ベンズイミダゾール-2-イル、インドール-3-イル、1H-インダゾール

-3-イル、1H-ビロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル、1H-ビロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル、1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-イル、ベンゾピラニル等が挙げられる。該複素環基は、好ましくはピリジル、オキサゾリルまたはチアゾリル基である。

【0009】一般式(I)中、Rで示される炭化水素基および複素環基は、それぞれ置換可能な任意の位置に1～5個、好ましくは1～3個の置換基を有していてもよい。該置換基としては、例えば脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、アリール基、芳香族複素環基、非芳香族複素環基、ハロゲン原子、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいヒドロキシル基、置換されていてもよいチオール基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、アミジノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、スルホ基、シアノ基、アジド基、ニトロソ基が挙げられる。脂肪族炭化水素基としては、炭素数1～15の直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等が挙げられる。アルキル基の好適な例としては、炭素数1～10のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチル、ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、t.-ベンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘキシル、ベンチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。アルケニル基の好適な例としては、炭素数2～10のアルケニル基、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、1-ブロペニル、2-メチル-1-ブロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ベンテニル、2-ベンテニル、3-ベンテニル、4-ベンテニル、4-メチル-3-ベンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルなどが挙げられる。アルキニル基の好適な例としては、炭素数2～10のアルキニル基、例えばエチニル、1-ブロビニル、2-ブロビニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ベンチニル、2-ベンチニル、3-ベンチニル、4-ベンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルなどが挙げられる。

【0010】脂環式炭化水素基としては、炭素数3～12の飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基などが挙げられる。シクロアルキル基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルキル基、例えば

シクロプロビル、シクロブチル、シクロベンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、ビシクロ[3.2.1]オクチル、ビシクロ[3.2.2]ノニル、ビシクロ[3.3.1]ノニル、ビシクロ[4.2.1]ノニル、ビシクロ[4.3.1]デシルなどが挙げられる。シクロアルケニル基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルケニル基、例えば2-シクロベンテン-1-イル、3-シクロベンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルなどが挙げられる。シクロアルカジエニル基の好適な例としては、炭素数4～10のシクロアルカジエニル基、例えば2,4-シクロベンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イルなどが挙げられる。アリール基の好適な例としては、炭素数6～14のアリール基、例えばフェニル、ナフチル(1-ナフチル、2-ナフチル)、アントリル、フェナントリル、アセナフチレンなどが挙げられる。

【0011】芳香族複素環基の好適な例としては、例えばフリル、チエニル、ビロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ビリジル、ビリダジニル、ビリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなどの芳香族単環式複素環基；例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、ブリニル、ブテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサチニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ビロロ[1,2-b]ビリダジニル、ピラゾロ[1,5-a]ビリジル、イミダゾ[1,2-a]ビリジル、イミダゾ[1,5-a]ビリジル、イミダゾ[1,2-b]ビリダジニル、イミダゾ[1,2-a]ビリミジニル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ビリジル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-b]ビリダジニルなどの芳香族縮合複素環基などが挙げられる。

【0012】非芳香族複素環基の好適な例としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエ

11

タニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ビペリジル、テトラヒドロビラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ビペラジニル、ピロリジノ、ビペリジノ、モルホリノなどが挙げられる。ハロゲン原子の例としてはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。置換されていてもよいアミノ基において、置換されたアミノ基としては、N-モノ置換アミノ基およびN,N-ジ置換アミノ基が挙げられる。該置換アミノ基としては、例えばC₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₂₋₁₀アルキニル基、芳香族基、複素環基またはC₁₋₁₀アシル基を、1個または2個置換基として有するアミノ基(例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリルアミノ、シクロヘキシルアミノ、フェニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ、ニコチノイルアミノ等)が挙げられる。

【0013】置換されていてもよいアシル基におけるアシル基としては、例えば炭素数1～13のアシル基、例えば炭素数1～10のアルカノイル基、炭素数3～10のアルケノイル基、炭素数4～10のシクロアルカノイル基、炭素数4～10のシクロアルケノイル基、炭素数6～12の芳香族カルボニル基等が挙げられる。炭素数1～10のアルカノイル基の好適な例としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ビパロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイルなどが挙げられる。炭素数3～10のアルケノイル基の好適な例としては、例えばアクリロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイル等が挙げられる。炭素数4～10のシクロアルカノイル基の好適な例としては、例えばシクロブタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル等が挙げられる。炭素数4～10のシクロアルケノイル基の好適な例としては、例えば2-シクロヘキセンカルボニル等が挙げられる。炭素数6～12の芳香族カルボニル基の好適な例としては、例えばベンゾイル、ナフトイル、ニコチノイル等が挙げられる。置換されたアシル基における置換基としては、例えば炭素数1～3のアルキル基、例えば炭素数1～3のアルコキシ基、ハロゲン原子(例、塩素、フッ素、臭素など)、ニトロ基、ヒドロキシル基、アミノ基等が挙げられる。

【0014】置換されていてもよいヒドロキシル基において、置換されたヒドロキシル基としては、例えばアルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、シクロアルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アシルオキシ基、アリールオキシ基等が挙げられる。アルコキシ基の好適な例としては、炭素数1～10のアルコキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec.-ブトキ

12

シ、t.-ブトキシ、ベンチルオキシ、イソベンチルオキシ、ネオベンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、ノニルオキシ等が挙げられる。シクロアルキルオキシ基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルキルオキシ基、例えばシクロブトキシ、シクロベンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等が挙げられる。アルケニルオキシ基の好適な例としては、炭素数2～10のアルケニルオキシ基、例えばアリル(allyl)オキシ、クロチルオキシ、2-ベンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ等が挙げられる。シクロアルケニルオキシ基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルケニルオキシ基、例えば2-シクロベンテニルオキシ、2-シクロヘキセニルオキシ等が挙げられる。アラルキルオキシ基の好適な例としては、炭素数7～10のアラルキルオキシ基、例えばフェニル-C₁₋₄アルキルオキシ(例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシなど)等が挙げられる。アシルオキシ基の好適な例としては、炭素数2～13のアシルオキシ基、さらに好ましくは炭素数2～4のアルカノイルオキシ基(例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシなど)等が挙げられる。アリールオキシ基の好適な例としては、炭素数6～14のアリールオキシ基、例えばフェノキシ、ナフチルオキシ等が挙げられる。該アリールオキシ基は、1ないし2個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子(例、塩素、フッ素、臭素など)等が挙げられる。置換されたアリールオキシ基としては、例えば4-クロロフェノキシ等が挙げられる。

【0015】置換されていてもよいチオール基において、置換されたチオール基としては、例えばアルキルチオ基、シクロアルキルチオ基、アルケニルチオ基、シクロアルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アシルチオ基、アリールチオ基などが挙げられる。アルキルチオ基の好適な例としては、炭素数1～10のアルキルチオ基、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec.-ブチルチオ、t.-ブチルチオ、ベンチルチオ、イソベンチルチオ、ネオベンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、ノニルチオ等が挙げられる。シクロアルキルチオ基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルキルチオ基、例えばシクロブチルチオ、シクロベンチルチオ、シクロヘキシルチオ等が挙げられる。アルケニルチオ基の好適な例としては、炭素数2～10のアルケニルチオ基、例えばアリル(allyl)チオ、クロチルチオ、2-ベンテニルチオ、3-ヘキセニルチオ等が挙げられる。シクロアルケニルチオ基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルケニルチオ基、例えば2-シクロベンテニルチオ、2-シクロヘキセニルチオ等が挙げられる。アラルキルチオ基の好適な例としては、炭素数7～10のアラルキルチオ基、例えばフェニル-C₁₋₄,

13

アルキルチオ（例、ベンジルチオ、フェネチルチオなど）等が挙げられる。アシルチオ基の好適な例としては、炭素数2～13のアシルチオ基、さらに好ましくは炭素数2～4のアルカノイルチオ基（例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオなど）等が挙げられる。アリールチオ基の好適な例としては、炭素数6～14のアリールチオ基、例えばフェニルチオ、ナフチルチオ等が挙げられる。該アリールチオ基は、1ないし2個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子（例、塩素、フッ素、臭素など）等が挙げられる。置換されたアリールチオ基としては、例えば4-クロロフェニルチオ等が挙げられる。

〔0016〕エステル化されていてもよいカルボキシル基としては、例えばアルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基等が挙げられる。アルコキシカルボニル基の好適な例としては、炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等が挙げられる。アラルキルオキシカルボニル基の好適な例としては、炭素数8～10のアラルキルオキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル等が挙げられる。アリールオキシカルボニル基の好適な例としては、炭素数7～15のアリールオキシカルボニル基、例えばフェノキシカルボニル、p-トリルオキシカルボニル等が挙げられる。Rで示される炭化水素基および複素環基における置換基は、好ましくは炭素数1～10のアルキル基、芳香族複素環基、炭素数6～14のアリール基であり、さらに好ましくはC₁₋₃、アルキル、フリル、チエニル、フェニル、ナフチルである。

〔0017〕一般式(1)中、Rで示される炭化水素基および複素環基上の置換基は、それらが脂環式炭化水素基、アリール基、芳香族複素環基または非芳香族複素環基であるときはさらにそれぞれ適当な置換基を1個以上、好ましくは1～3個有していてもよく、このような置換基としては、例えば炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数6～14のアリール基、芳香族複素環基(例、チエニル、フリル、ビリジル、オキサゾリル、チアゾリルなど)、非芳香族複素環基(例、テトラヒドロフリル、モルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノ、ピペラジノなど)、炭素数7～9のアラルキル基、アミノ基、N-モノ-C₁₋₄アルキルアミノ基、N,N-ジ-C₁₋₄アルキルアミノ基、炭素数2～8のアシルアミノ基(例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノなど)、アミジノ基、炭素数2～8のアシル基(例、炭素数2～8のアルカノイル基など)、カルバモイル基、N-モノ-C₁₋₄アルキルカルバモイル基、N,N-ジ-C₁₋₄アルキ

ルカルバモイル基、スルファモイル基、N-モノ-C₁₋₄アルキルスルファモイル基、N、N-ジ-C₁₋₄アルキルスルファモイル基、カルボキシル基、炭素数2～8のアルコキシカルボニル基、ヒドロキシル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数2～5のアルケニルオキシ基、炭素数3～7のシクロアルキルオキシ基、炭素数7～9のアラルキルオキシ基、炭素数6～14のアリールオキシ基、メルカブト基、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数7～9のアラルキルチオ基、炭素数6～14のアリールチオ基、スルホ基、シアノ基、アジド基、ニトロ基、ニトロソ基、ハロゲン原子などが挙げられる。一般式(I)中、Rは、好ましくは置換されていてよい複素環基である。Rは、さらに好ましくはC₁₋₃アルキル、フリル、チエニル、フェニルおよびナフチルから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいビリジル、オキサゾリルまたはチアゾリル基である。

〔0018〕また、一般式(II)のR'は、mおよびnが0；XがCH；Aが結合手；Qが硫黄原子；R¹、LおよびMが水素原子；かつ環Eがさらに置換基を有しないとき、R'はベンゾピラニル基でないという点を除き、上記一般式(I)のRと同意義を有する。

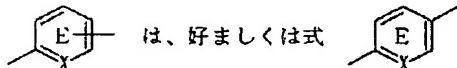
【0019】一般式(I)および(II)中、Yは、-C₁O-, -CH(OH)-または-NR³-（ただしR³は置換されていてもよいアルキル基を示す。）を示すが、-CH(OH)-または-NR³-が好ましい。ここにおいて、R³で示される置換されていてもよいアルキル基におけるアルキル基としては、炭素数1～4のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチルなどが挙げられる。また、置換基としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、炭素数1～4のアルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec.-ブトキシ、t.-ブトキシなど）、ヒドロキシル基、ニトロ基、炭素数1～4のアシリル基（例、ホルミル、アセチル、プロピオニルなど）などが挙げられる。mは、0または1を示すが、好ましくは0である。nは、0、1または2を示すが、好ましくは0または1である。Xは、CHまたはNを示すが、好ましくはCHである。

40 [0020] 一般式(I)および(II)中、Aは、結合手または炭素数1~7の2価の脂肪族炭化水素基を示す。該脂肪族炭化水素基は、直鎖状または分枝状のいずれでもよく、また飽和または不飽和のいずれでもよい。その具体例としては、例えば $-CH_2-$, $-CH(C_2H_5)-$, $-(CH_2)_2-$, $-CH(C_2H_5)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-(CH_2)_7-$ などの飽和のもの、例えば $-CH=CH-$, $-C(CH_3)=CH-$, $-CH=CH-C_2H_5-$, $-C(C_2H_5)=CH-$, $-CH_2-C_2H_5-$

50 $H\equiv CH-CH_2-$, $-CH_2-$, $-C_2H_5-$, $-CH=C_2H_5-$

H_2- , $-CH=CH-CH=CH-CH_2-$, $-CH=CH-CH-CH=CH-CH=CH-CH_2-$ などの不飽和のものが挙げられる。Aは、好ましくは結合手または炭素数1~4の2価の脂肪族炭化水素基であり、該脂肪族炭化水素基は、さらに飽和であることが好ましい。Aは、さらに好ましくは結合手または $-(CH_2)_n-$ である。 R^1 で示されるアルキル基としては、前記した R^3 におけるアルキル基と同様のものが用いられる。 R^1 は、好ましくは水素原子である。

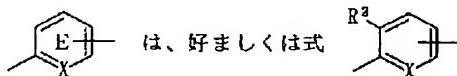
【0021】一般式(I)および(II)中、部分構造式
【化11】



(式中、各記号は前記と同意義を示す。)を示す。また、環Eは、置換可能な任意の位置に、さらに1ないし4個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、アルキル基、置換されていてもよいヒドロキシル基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアシル基、および置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。これらは、いずれも前述のRで示される炭化水素基および複素環基の置換基として述べたものと同様のものが用いられる。

【0022】環E、すなわち部分構造式

【化12】



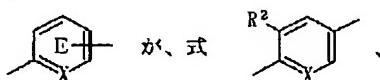
(式中、 R^2 は、水素原子、アルキル基、置換されていてもよいヒドロキシル基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアシル基、ニトロ基または置換されていてもよいアミノ基を示す。)を示す。 R^2 で示されるアルキル基、置換されていてもよいヒドロキシル基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアシル基、および置換されていてもよいアミノ基としては、いずれも前述のRで示される炭化水素基および複素環基の置換基として述べたものと同様のものが挙げられる。 R^2 は、好ましくは水素原子、置換されていてもよいヒドロキシル基またはハロゲン原子である。 R^2 は、さらに好ましくは水素原子または置換されていてもよいヒドロキシル基であり、特に好ましくは水素原子または炭素数1~4のアルコキシ基である。

【0023】一般式(I)および(II)中、LおよびMは、水素原子あるいは互いに結合して結合手を示すが、好ましくは水素原子である。ここで、LとMが互いに結合して結合手を形成する化合物には、アゾリジンジオン環の5位の二重結合に関し、(E)体および(Z)体が存在する。また、LおよびMがそれぞれ水素原子を示す化合物には、アゾリジンジオン環の5位の不斉炭素による(R)一体および(S)一体の光学異性体が存在し、

該化合物は、これら(R)一体および(S)一体の光学活性体およびラセミ体を含む。

【0024】一般式(I)または(II)で表される化合物の好ましい例としては、例えば、RまたはR'がC_{1~n}、アルキル、フリル、チエニル、フェニルおよびナフチルから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいビリジル、オキサゾリルまたはチアゾリル基；mが0；nが0または1；XがCH；Aが結合手または $-(CH_2)_n-$ ；R'が水素原子；環Eすなわち部分構造式

【化13】



かつR'が水素原子またはC_{1~n}、アルコキシ基；LおよびMが水素原子である化合物が挙げられる。

【0025】一般式(I)で示される化合物の好適な例としては、例えば

①5-[4-[2-(3-エチル-2-ビリジル)エトキシ]ベンジル]-2,4-チアゾリジンジオン、5-[4-[2-(4-エチル-2-ビリジル)エトキシ]ベンジル]-2,4-チアゾリジンジオン、5-[4-[2-(5-エチル-2-ビリジル)エトキシ]ベンジル]-2,4-チアゾリジンジオン（一般名：ビオグリタゾン）、および5-[4-[2-(6-エチル-2-ビリジル)エトキシ]ベンジル]-2,4-チアゾリジンジオンの一般式(III)で示される化合物；

②(R)-(+)-5-[3-[4-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]-3-メトキシフェニル]プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオン；および

③5-[4-[3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラノ-2-イル]メトキシ]フェニルメチル]-2,4-チアゾリジンジオン（一般名：トログリタゾン/C S-045）などが挙げられる。一般式(I)で示される化合物は、特に好ましくはビオグリタゾンである。

【0026】一般式(II)で示される化合物は、好ましくは一般式(III)で示される化合物および(R)-(+)-5-[3-[4-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]-3-メトキシフェニル]プロピル]-2,4-オキサゾリジンジオンであり、さらに好ましくはビオグリタゾンである。

【0027】一般式(I)および(II)で示される化合物の薬理学的に許容し得る塩としては、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属、ならびにアルミニウ

ム、アンモニウムなどとの塩が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ビリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。前記した一般式(III)で示される化合物の薬理学的に許容し得る塩は、好ましくは無機酸との塩であり、さらに好ましくは塩酸との塩である。特にビオグリタゾンは塩酸塩として用いることが好ましい。

【0028】一般式(I)または(II)で示される化合物またはその薬理学的に許容し得る塩は、例えば特開昭55-22636(EP-A 8203)、特開昭60-208980(EP-A 155845)、特開昭61-286376(EP-A 208420)、特開昭61-85372(EP-A 177353)、特開昭61-267580(EP-A 193256)、特開平5-86057(WO 92/18501)、特開平7-82269(EP-A 605228)、特開平7-101945(EP-A 612743)、EP-A-643050、EP-A-710659等に記載の方法あるいはそれに準ずる方法により製造することができる。

【0029】本発明に用いられるインスリン感受性増強剤としては、上記した以外に、さらに例えば5-[(3,4-ジヒドロ-2-(フェニルメチル)-2H-1-ベンゾビラン-6-イル]メチル]-2,4-チアゾリジンジオン(一般名:エングリタゾン)またはそのナトリウム塩;5-[(4-[(3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサブリル)-1-オキソプロピル]フェニル)メチル]-2,4-チアゾリジンジオン

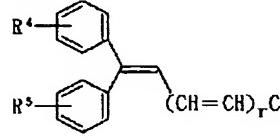
(一般名:ダルグリタゾン/CP-86325)またはそのナトリウム塩;5-[(2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサブリルメチル)ベンゾフラン-5-イルメチル]-2,4-オキサゾリジンジオン(CP-92768);5-[(2-ナフタニルスルフォニル)-2,4-チアゾリジンジオン(AY-31637);4-[(2-ナフタレニル)メチル]-3H-1,2,3,5-オキサチアジアゾール-2-オキシド(AY-30711);および5-[(4-[(2-(メ

チル-2-ビリジニルアミノ)エトキシ]フェニル]-メチル]-2,4-チアゾリジンジオン(BRL-49653)なども挙げられる。

【0030】本発明において、前述のインスリン感受性増強剤と組み合わせて用いられる薬剤としては、 α -グルコシダーゼ阻害剤、アルドース還元酵素阻害剤、ビグアナイド剤、スタチン系化合物、スクアレン合成阻害剤、フィブロート系化合物、LDL異化促進剤およびアンジオテンシン変換酵素阻害剤が挙げられる。 α -グルコシダーゼ阻害剤は、アミラーゼ、マルターゼ、 α -デキストリナーゼ、スクラーゼなどの消化酵素を阻害して、澱粉や蔗糖の消化を遅延させる作用を有する薬剤である。該 α -グルコシダーゼ阻害剤の具体例としては、例えばアガルボース、N-(1,3-ジヒドロキシ-2-プロビル)バリオールアミン(一般名:ボグリボース)、およびミグリトールなどが挙げられ、なかでもボグリボースが好ましい。アルドース還元酵素阻害剤は、ポリオール経路の最初のステップの律速酵素を阻害することにより糖尿病性合併症を阻止する薬剤である。糖尿病の高血糖状態では、このポリオール経路を介したグルコースの代謝が亢進し、その結果生成したソルビトールが細胞内に過剰に蓄積して種々の組織障害をきたし、糖尿病性の神經障害、網膜症、腎症などの合併症が発症すると考えられている。アルドース還元酵素阻害剤の具体例としては、例えばトルレストット;エバルレストット;3,4-ジヒドロ-2,8-ジイソプロビル-3-チオキソ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-4-酢酸;2,7-ジフルオロースピロ(9H-フルオレン-9,4'-イミダゾリジン)-2',5'-ジオン(一般名:イミレstatt);3-[(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)メチル]-7-クロロ-3,4-ジヒドロ-2,4-ジオキソ-1(2H)-キナゾリン酢酸(一般名:ゼナレstatt);6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-2',5'-ジオキソースピロ[4H-1-ベンゾビラン-4,4'-イミダゾリジン]-2-カルボキサミド(SNK-860);ゾボルレストット;ソルビニル;および1-[(3-ブロモ-2-ベンゾフラン)スルフォニル]-2,4-イミダゾリジンジオン(M-16209)などが挙げられる。ビグアナイド剤は、嫌気性解糖促進作用、抹消でのインスリン作用増強、腸管からのグルコース吸収抑制、肝糖新生の抑制、脂肪酸酸化阻害などの作用を有する薬剤である。該ビグアナイド剤の具体例としては、例えばフェンホルミン、メトホルミン、ブホルミンなどが挙げられる。

【0031】スタチン系化合物は、ヒドロキシメチルグルタリルCoA(HMG-CoA)リダクターゼを阻害することにより、血中コレステロールを低下させる薬剤である。該スタチン系化合物の具体例としては、例えばプラバスタチンおよびそのナトリウム塩、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン

などが挙げられる。スクアレン合成阻害剤は、スクアレン合成を阻害することにより、血中コレステロールを低下させる薬剤である。該スクアレン合成阻害剤の具体例としては、例えば(S)- α -〔ビス(2,2-ジメチル-1-オキソプロポキシ)メトキシ〕ホスフィニル-3-フェノキシベンゼンブタンスルホン酸モノカリウム塩(BMS-188494)などが挙げられる。フィブラー系化合物は、肝臓でのトリグリセリド合成および分泌を抑制し、リボタンパク質リバーゼを活性化することにより、血中トリグリセリドを低下させる薬剤である。該フィブラー系化合物の具体例としては、例えば*

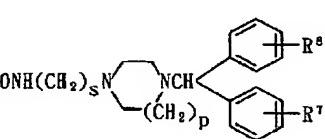


(式中、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は同一もしくは異なって水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を示し、rは0~2を示し、sは2~4を示し、pは1~2を示す。)で表される化合物またはその塩、具体的にはN-[2-[4-ビス(4-フルオロフェニル)メチル-1-ビペラジニル]エチル]-7,7-ジフェニル-2,4,6-ヘプタトリエン酸アミド等などが挙げられる。上記したスタチン系化合物、スクアレン合成阻害剤、フィブラー系化合物およびLDL異化促進剤は、血中のコレステロールやトリグリセリドを低下させる作用を有する他の薬剤と置き換えてよい。このような薬剤としては、例えばニコモールやニセリトロール等のニコチン酸誘導体製剤；プロブコール等の抗酸化剤；コレステラミン等のイオン交換樹脂製剤などが挙げられる。

【0032】アンジオテンシン変換酵素阻害剤は、アンジオテンシン変換酵素を阻害することにより、血圧を低下させると同時に糖尿病患者において部分的に血糖を低下させる薬剤である。該アンジオテンシン変換酵素阻害剤の具体例としては、例えばカブトブリル、エナラブリル、アラセブリル、デラブリル、ラミブリル、リジノブリル、イミダブリル、ベナゼブリル、セロナブリル、シラザブリル、エナラブリラート、フォシノブリル、モベルトブリル、ペリンドブリル、キナブリル、スピラブリル、テモカブリル、トランドラブリルなどが挙げられる。本発明において、特にインスリン感受性増強剤と α -グルコシダーゼ阻害剤とを組み合わせてなる医薬が好ましい。ここにおいて、インスリン感受性増強剤は、特に好ましくはビオグリタゾンであり、 α -グルコシダーゼ阻害剤は、特に好ましくはボグリロースである。

【0033】本発明において、一般式(II)で示される化合物またはその薬理学的に許容しうる塩と組み合わせて用いられる薬剤としては、インスリン分泌促進剤およ

*ベザフィブラー、ベクロフィブラー、ビニフィブラー、シプロフィブラー、クリノフィブラー、クロフィブラー、クロフィブリン酸、エトフィブラー、フェノフィブラー、ゲムフィブロシリル、ニコフィブラー、ビリフィブラー、ロニフィブラー、シムフィブラー、テオフィブラーなどが挙げられる。LDL異化促進剤は、LDL(低密度リボタンパク質)受容体を増加することにより血中コレステロールを低下させる薬剤である。該LDL異化促進剤の具体例としては、例えば特開平7-316144に記載された一般式【化14】



び／またはインスリン製剤が挙げられる。インスリン分泌促進剤は、膵B細胞からのインスリン分泌促進作用を有する薬剤である。該インスリン分泌促進剤としては、例えばスルフォニル尿素剤(SU剤)が挙げられる。該スルフォニル尿素剤(SU剤)は、細胞膜のSU剤受容体を介してインスリン分泌シグナルを伝達し、膵B細胞からのインスリン分泌を促進する薬剤である。SU剤の具体例としては、例えばトルブタミド；クロルプロバミド；トラザミド；アセトヘキサミド；4-クロロ-N-[(1-ピロリジニルアミノ)カルボニル]-ベンゼンスルフォンアミド(一般名：グリクロビラミド)およびそのアンモニウム塩；グリベンクラミド(グリブリド)；グリクラジド；1-ブチル-3-メタニリルウレア；カルブタミド；グリボルヌリド；グリビジド；グリキドン；グリソキセビド；グリブチアゾール；グリブゾール；グリヘキサミド；グリミジン；グリビナミド；フェンブタミド；およびトルシクラミドなどが挙げられる。その他、インスリン分泌促進剤としては、例えばN-[(4-(1-メチルエチル)シクロヘキシル)カルボニル]-D-フェニルアラニン(AY-4166)；(2S)-2-ベンジル-3-(シス-ヘキサヒドロ-2-イソイントリニルカルボニル)プロピオン酸カルシウム2水和物(KAD-1229)；およびグリメビリド(Hoe490)等が挙げられる。インスリン分泌促進剤は、特に好ましくはグリベンクラミドである。インスリン製剤としては、例えばウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤、大腸菌、イーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤などが挙げられる。インスリン製剤には、速効型、二相性、中間型、持続型など種々のものが含まれるが、これらは患者の病態により選択投与することができる。

【0034】本発明において、特に一般式(II)で示される化合物またはその薬理学的に許容しうる塩とインス

リン分泌促進剤とを組み合わせてなる医薬が好ましい。ここにおいて、一般式(II)で示される化合物またはその薬理学的に許容しうる塩は、特に好ましくはビオグリタゾンであり、インスリン分泌促進剤は、特に好ましくはグリベンクラミドである。

【0035】本発明の、インスリン感受性増強剤と α -グルコシダーゼ阻害剤、アルドース還元酵素阻害剤、ビグアナイド剤、スタチン系化合物、スクアレン合成阻害剤、フィブロート系化合物、LDL異化促進剤およびアンジオテンシン変換酵素阻害剤の少なくとも一種とを組み合わせてなる医薬；および一般式(II)で示される化合物またはその薬理学的に許容しうる塩とインスリン分泌促進剤および／またはインスリン製剤とを組み合わせてなる医薬は、これらの有効成分を別々にあるいは同時に、生理学的に許容されうる担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合し、医薬組成物として経口または非経口的に投与することができる。このとき有効成分を別々に製剤化した場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与することができるが、別々に製剤化したものを、別々に、同時に、または時間差をおいて同一対象に投与してもよい。上記医薬組成物としては、経口剤として、例えば顆粒剤、散剤、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等、非経口剤として、例えば注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤等）、点滴剤、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤等）、坐剤（例、直腸坐剤、陰坐剤等）等が挙げられる。これらの製剤は、製剤工程において通常一般に用いられる自体公知の方法により製造することができる。以下に、製剤の具体的な製造法について詳述する。

【0036】経口剤は、有効成分に、例えば賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプン、マンニトールなど）、崩壊剤（例、炭酸カルシウム、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど）、結合剤（例、 α 化デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロビルセルロースなど）または滑潤剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより製造される。ここにおいて、コーティング剤としては、例えばエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロビルメチルセルロースフタレートおよびオイドラギット（ローム社製、ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合物）などが用いられる。

【0037】注射剤は、有効成分を分散剤（例、ツイーン(Tween)80（アトラスパウダー社製、米国）、HCO60（日光ケミカルズ製）、ポリエチレングリコー

ル、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノールなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、グリセリン、ソルビトール、ブドウ糖、転化糖など）などと共に水性溶剤（例、蒸留水、生理的食塩水、リンゲル液等）あるいは油性溶剤（例、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植物油、プロピレングリコール等）などに溶解、懸濁あるいは乳化することにより製造される。

- 10 10 この際、所望により溶解補助剤（例、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、安定剤（例、ヒト血清アルブミン等）、無痛化剤（例、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカaine等）等の添加物を用いてもよい。
- 20 【0038】外用剤は、有効成分を固状、半固状または液状の組成物とすることにより製造される。例えば、上記固状の組成物は、有効成分をそのまま、あるいは賦形剤（例、ラクトース、マンニトール、デンプン、微結晶セルロース、白糖など）、増粘剤（例、天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸重合体など）などを添加、混合して粉状とすることにより製造される。上記液状の組成物は、注射剤の場合とほとんど同様にして製造される。半固状の組成物は、水性または油性のゲル剤、あるいは軟骨状のものがよい。また、これらの組成物は、いずれもpH調節剤（例、炭酸、リン酸、クエン酸、塩酸、水酸化ナトリウムなど）、防腐剤（例、バラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウムなど）などを含んでいてもよい。坐剤は、有効成分を油性または水性の固状、半固状あるいは液状の組成物とすることにより製造される。該組成物に用いる油性基剤としては、例えば高級脂肪酸のグリセリド（例、カカオ脂、ウイテブノイル類（ダイナマイトノーベル社製）など）、中級脂肪酸（例、ミグリオール類（ダイナマイトノーベル社製）など）、あるいは植物油（例、ゴマ油、大豆油、綿実油など）などが挙げられる。水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコールなどが挙げられる。また、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。
- 30 【0039】本発明の医薬は、毒性も低く、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等）に対し、安全に用いられる。本発明の医薬の投与量は、個々の薬剤の投与量に準ずればよく、投与対象、投与対象の年齢および体重、症状、投与時間、剤形、投与方法、薬剤の組み合わせ等により、適宜選択することができる。例えばインスリン感受性増強剤は、成人1人当たり経口投与の場合、臨床用量である0.01～10mg/kg体重（好ましくは0.05～10mg/kg体重、さらに好ましくは0.05～5mg/kg体重）、非経口的に投与する場合は0.005～10mg/kg体重（好ましくは0.01～10mg/kg体重、さら
- 40
- 50

に好ましくは $0.01 \sim 1 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重)の範囲で選択でき、それらと組み合わせて用いる他の作用機序を有する薬剤も、それぞれ臨床上用いられる用量を基準として適宜選択することができる。投与回数は、一日1~3回が適当である。

【0040】本発明の医薬において、薬剤の配合比は、投与対象、投与対象の年齢および体重、症状、投与時間、剤形、投与方法、薬剤の組み合わせ等により、適宜選択することができる。例えばヒトに対し、インスリン感受性増強剤である一般式(I)で示される化合物またはその薬理学的に許容しうる塩(例、ビオグリタゾン)と α -グルコシダーゼ阻害剤であるボグリボースとを組み合わせて用いる場合、該化合物またはその薬理学的に許容し得る塩1重量部に対し、ボグリボースを通常 $0.0001 \sim 0.2$ 重量部程度、好ましくは $0.001 \sim 0.02$ 重量部程度用いればよい。また、例えばヒトに対し、一般式(II)で示される化合物またはその薬理学的に許容し得る塩とインスリン分泌促進剤であるグリベンクラミドとを組み合わせて用いる場合、該化合物またはその薬理学的に許容し得る塩1重量部に対し、グリベンクラミドを通常 $0.002 \sim 5$ 重量部程度、好ましく*

カプセル剤

| | |
|------------------|-----------|
| (1) 塩酸ビオグリタゾン | 3.0 mg |
| (2) ボグリボース | 0.2 mg |
| (3) ラクトース | 6.0 mg |
| (4) 微結晶セルロース | 79.8 mg |
| (5) ステアリン酸マグネシウム | 1.0 mg |
| | 計 18.0 mg |

(1)、(2)、(3)、(4)の各全量および(5)の $1/2$ 量をよく混和したのち、常法により顆粒化し、これに残りの(5)を加えて混和し、全体をゼラチン・ハードカプセル

錠 剂

| | |
|--------------------|------------|
| (1) 塩酸ビオグリタゾン | 1.0 mg |
| (2) グリベンクラミド | 1.25 mg |
| (3) ラクトース | 86.25 mg |
| (4) コーンスターク | 2.0 mg |
| (5) ポリエチレンジリコール | 2.5 mg |
| (6) ヒドロキシプロビルセルロース | 4 mg |
| (7) カルメロースカルシウム | 5.5 mg |
| (8) ステアリン酸マグネシウム | 0.5 mg |
| | 1錠 13.0 mg |

(1)、(2)、(3)、(4)、(5)の各全量、(6)、(7)の各 $2/3$ 量および(8)の $1/2$ 量をよく混和後、常法により顆粒化する。残りの(6)、(7)および(8)をこの顆粒に加えてよく混和し、打錠機で圧縮成形する。成人の★

カプセル剤

| | |
|---------------|--------|
| (1) 塩酸ビオグリタゾン | 1.0 mg |
| (2) エバルレスタット | 5.0 mg |
| (3) ラクトース | 5.5 mg |
| (4) 微結晶セルロース | 5.5 mg |

*は $0.025 \sim 0.5$ 重量部程度用いればよい。本発明の医薬は、各薬剤の単独投与に比べて著しい増強効果を有する。例えば、遺伝性肥満糖尿病ウイスター・ファティー(Wistar fatty)ラットにおいて、2種の薬剤をそれぞれ単独投与した場合に比較し、これらを併用投与すると高血糖あるいは耐糖能低下の著明な改善がみられた。したがって、本発明の医薬は、薬剤の単独投与より一層効果的に糖尿病時の血糖を低下させ、糖尿病性合併症の予防あるいは治療に適用しうる。また、本発明の医薬は、各薬剤の単独投与の場合と比較した場合、少量を使用することにより十分な効果が得られることから、薬剤の有する副作用(例、下痢等の消化器障害など)を軽減することができる。

【0041】

【発明の実施の形態】

【実施例】以下に、実施例および実験例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらにより限定されるべきものではない。本発明の医薬は、例えば次のような処方によって製造することができる。

実施例1

※ルに封入する。

【0042】実施例2

★場合、この錠剤3錠を日1回ないし3回に分けて服用する。

実施例3

(5) ステアリン酸マグネシウム

10 mg

計 180 mg

(1), (2), (3), (4)の各全量および(5)の1/2量をよく混和し、常法により顆粒化して、これに残りの(5)を加えて、全体をゼラチンカプセルに封入する。成人の場合、このカプセル3個を1日1~3回に服用する。

【0043】実験例1

遺伝性肥満糖尿病ウイスター・ファティー(Wistar fatty)ラットにおける塩酸ビオグリタゾンと α -グルコシダーゼ阻害剤との併用効果

各群5~6匹からなる14~19週齢の雄性ウイスター・ファティー(Wistar fatty)ラットを4群に分け、塩酸ビオグリタゾン(1 mg/kg体重/日、経口投与)あるいは*

*いは α -グルコシダーゼ阻害剤、ボグリボース(0.3 mg/kg体重/日、5 ppmの割合で市販飼料に混合して投与)をそれぞれ単独あるいは両薬剤を併用して14日間投与した。ついでラットの尾静脈から血液を採取し、血漿グルコース及びヘモグロビンA₁を酵素法(アンコールケミカルシステムベーカー社)及び市販のキット(NC-ROPE T、日本ケミファ社)によって測定した。その結果を、各群(N=5~6)の平均±標準偏差で表わし、ダンネット試験(Dunnett's test)で比較検定して【表1】に示した。また、危険率1%未満を有意とした。

【表1】

| グループ | 血漿グルコース (mg/dl) | ヘモグロビンA ₁ (%) |
|----------------|--------------------|-----------------------------|
| 対 照 | 345±29 | 5.7±0.4 |
| ビオグリタゾン | 215±50* | 5.2±0.3 |
| ボグリボース | 326±46 | 6.0±0.6 |
| ビオグリタゾン+ボグリボース | 114±23* | 4.5±0.4* |

*: p < 0.01 vs 対照群

【表1】から明らかなように、血漿グルコース及びヘモグロビンA₁は、ビオグリタゾンまたはボグリボースの単独投与よりも、併用投与により著しく低下した。

【0044】実験例2

遺伝性肥満糖尿病ウイスター・ファティー(Wistar fatty)ラットにおける塩酸ビオグリタゾンとインスリン分泌促進剤との併用効果

各群5匹からなる13~14週齢の雄性ウイスター・ファティー(Wistar fatty)ラットを4群に分け、塩酸ビオグリタゾン(3 mg/kg/日、経口投与)あるいはインスリン分泌促進剤、グリベンクラミド(3 mg/kg/日、経口投与)をそれぞれ単独あるいは併用して7日間投与した後、一晩絶食し、経口ブドウ糖負荷試験(2 g/kg/5 mlのブドウ糖を経口投与)を行った。ブドウ糖負荷前および120, 240分後にラットの尾静脈から血液を採取し、血漿グルコースを酵素法(アンコールケミカルシステムベーカー社)によって測定した。その結果を、各群(N=5)の平均±標準偏差で表わし、ダンネット試験(Dunnett's test)で比較検定して【表2】に示した。

【表2】

| グ ル ー プ | 血漿グルコース (mg/dl) | | |
|-----------------------|-----------------|---------|---------|
| | 0 | 120 | 240分 |
| 対 照 | 119±9 | 241±58 | 137±10 |
| ビオグリタゾン | 102±12 | 136±17* | 102±9* |
| グリベンクラミド | 118±12 | 222±61 | 106±24* |
| ビオグリタゾン + グリベンクラミド | 108±3 | 86±10* | 60±5* |

*: p < 0.01 vs 対照群

【表2】から明らかなように、ブドウ糖負荷後の血糖値の上昇は、ビオグリタゾンまたはグリベンクラミドの単独投与よりも、併用投与により著しく抑制された。

【0045】

【発明の効果】本発明の医薬は、糖尿病時の高血糖に対して優れた低下作用を発揮し、糖尿病の予防及び治療に有効である。また、該医薬は高血糖に起因する神經障害、腎症、網膜症、大血管障害、骨減少症などの糖尿病性合併症の予防及び治療にも有効である。さらに、症状に応じて各薬剤の種類、投与法、投与量などを適宜選択すれば、長期間投与しても安定した血糖低下作用が期待され、副作用の発現も極めて少ない。